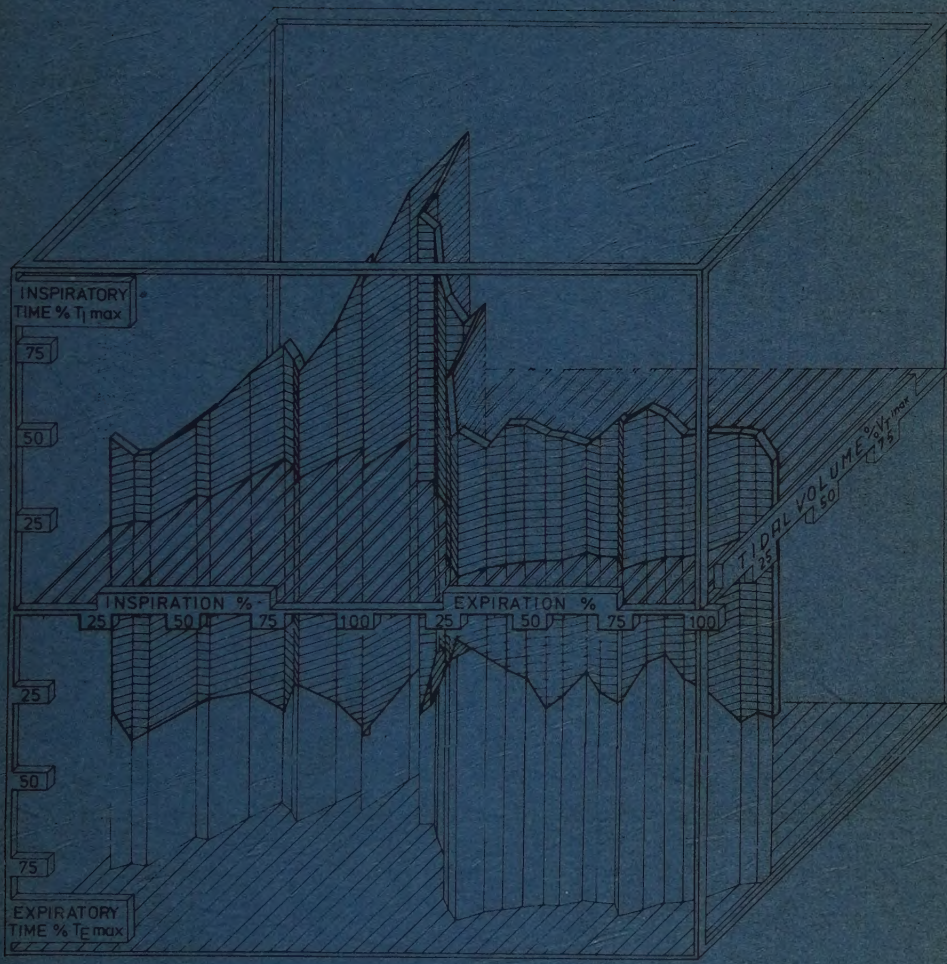


A. Plaas - Link

Bochum 1981

DIE WIRKUNG VON ARTERIELLEN P_{CO_2} OSZILLATIONEN AUF DIE ATMUNG

DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN
DER ABTEILUNG FÜR BIOLOGIE
AN DER RUHR UNIVERSITÄT BOCHUM

VON
ANDREAS PLAAS-LINK
BOCHUM 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dissertation eingereicht am : 2.12.80
Tag der mündlichen Prüfung : 28.1.81
Referent : Prof. Dr.Dr.h.c. Loeschcke
Korreferent : Prof. Dr. Schwartzkopff

Das Deckblatt zeigt die Wirkung von arteriellen pCO_2 Oszillationen auf einzelne Atemzüge in Abhängigkeit von der Phasenlage der Oszillationen.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage der Oszillationen.
Die nach oben gehende Ordinate zeigt das Ausmaß der Änderung der Inspirationsdauer in % der maximal durch Oszillationen verursachten Änderung der Inspirationsdauer. Die nach unten gehende Ordinate gibt das Ausmaß der Änderung der Exspirationsdauer in % der maximal durch Oszillationen verursachten Änderungen der Exspirationsdauer an. Die nach hinten weisende Z-Achse zeigt die durch Oszillationen verursachte Beeinflussung der Atemzugvolumina in % der maximal vorkommenden Änderung.

Die eingezeichneten Werte entsprechen den Mittelwerten von 665 Atemzügen von 13 verschiedenen Katzen. Nähere Erläuterungen im Kap. 3.7. auf Seite 114.

I n h a l t

Kapitel:	Inhalt:	Seite:
1.	Einleitung	10 - 33
1.1.	Übersicht der in der Einleitung besprochenen Themen.	10 - 10
1.2.	Atmungsregulationsmodelle und ihre Prämissen.	11 - 14
1.2.1.	Modellbildungen	13 - 14
1.3.	Die rezeptiven Strukturen für die Atmungsregulation.	14 - 16
1.4.	Untersuchungen von pH und pCO2-Oszillationen.	16 - 17
1.5.	Ableitungen derr Aktionspotentiale von Sinusnerven.	17 - 19
1.6.	Phasenabhängigkeit	20 - 21
1.7.	Anpassung an Arbeit.	21 - 26
1.8.	Oszillationstheorie	27 - 30
1.9.	Empfindlichkeitsschwankungen der Atemzentren für afferente Stimulationen.	30 - 32
1.10.	Aufgabenstellung.	33 - 33
2.	Methoden.	34 - 54
2.1.	Verfahren zur Erstellung künstlicher Oszillationen.	34 - 46
2.1.1.	Versuchsaufbau	34 - 36
2.1.2.	pCO2-Meßsystem	36 - 41
2.1.3.	pH-Meßsystem	41 - 42
2.1.4.	Extrakorporaler Kreislauf	42 - 43
2.1.5.	Kreislaufpumpe	43 - 43
2.1.6.	Gasaustauscher	43 - 44
2.1.7.	Magnetischer Durchflusschalter	45 - 46
2.2.	Meßgrößen und Registriereinrichtungen	46 - 49
2.3.	Experimentelle Durchführung	50 - 52
2.3.1.	Narkose	50 - 50

2.3.2.	Blutgerinnung	50 - 50
2.3.3.	Blutersatzmittel	51 - 51
2.3.4.	Versuchsablauf	51 - 52
2.4.	Verfahren zu Veränderung der Ankunftszeit der Oszillationen am Chemorezeptor	52 - 54
3.0	Ergebnisse	55 - 148
3.1.	Zuordnung des Signalverlaufes der Oszillationen zu deren Wirkung auf die Atmung.	55 - 67
3.1.1.	Methodische Überlegungen	55 - 60
3.1.2.	Beispiele der Bestimmung des Wirkungsbeginns von Oszillationen	61 - 67
3.1.3.	Die Bedeutung der Stimulationsdauer für die Wirkung der Oszillationen	68 - 74
3.2.	Die Bedeutung der Oszillationsfrequenz für die Wirkung der Oszillationen	75 - 84
3.2.1.	Die Wirkung der Oszillationen mit langer Periodendauer	75 - 78
3.2.2.	Triggerungseffekte der Atmung durch Oszillationen.	79 - 82
3.2.3.	Oszillationsbedingte Schwebungen der Atemzugvolumina	83 - 84
3.3.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsgrößen	85 - 89
3.3.1.	Methodik der Auswertung	85 - 88
3.3.2.	Art der Ergebnisdarstellung	88 - 89

3.4.	Wirkung der Oszillationen auf das Atemzugvolumen	90 - 96
3.4.1.	Beziehung zwischen dem Stimulationsbeginn und den resultierenden Atemzugvolumina	90 - 92
3.4.2	Die Oszillationswirkung bei unterschiedlichen Atemfrequenzen	93 - 96
3.5	Die Wirkung der Oszillationen auf die Inspirationszeit	97 - 108
3.5.1	Untersuchung von Originalregistrierungen	97 - 100
3.5.2	Die Abhängigkeit der Inspirationszeit von der Phasenlage der Oszillationen	101 - 101
3.5.3	Die Wirkung der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen auf die Inspirationszeit	102 - 108
3.6	Die Wirkung der Oszillationen auf die Exspirationszeit	98 - 113
3.6.1	Die Abhängigkeit der Exspirationszeit von der Phasenlage der Oszillationen.	98 - 109
3.6.2	Die Wirkung der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen auf die Exspirationszeit.	110 - 113
3.7.	Statistische Auswertung der Oszillationswirkung auf die verschiedenen Atmungsparameter.	114 - 118
3.8.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Ventilation	119 - 121

3.9.	Vergleich der Oszillationswirkung auf die einzelnen Atmungsparameter	122 - 132
3.9.1.	Die Beziehung der Atmungsgrößen zueinander	122 - 127
3.9.2.	Korrelationsanalyse	128 - 129
3.9.3.	Untersuchungen der Oszillationswirkung auf den Anteil der einzelnen Atmungsgrößen an der Ventilation.	129 - 132
3.10.	Die Beeinflussung der Atemstromstärke durch Oszillationen.	133 - 145
3.10.1.	Allgemeine Betrachtung.	133 - 134
3.10.2.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Atemstromstärke in der Inspirationsperiode	135 - 140
3.10.3.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Atemstromstärke in der Exspirationsperiode	140 - 145
3.11.	Die Bedeutung der Kreislaufzeit für die Rolle der Oszillationen	146 - 148
3.11.1.	Theoretische Überlegungen.	146 - 147
3.11.2.	Die Bedeutung der Laufzeit der Oszillationen für die Phasenlage	148 - 148
4.	Berechnung der Oszillationswirkungen.	149 - 175
4.1.	Rechenverfahren.	149 - 149
4.2.	Berechnung der Wirkung von Oszillationen nach dem Stimulationsbeginn. (Rechenverfahren 1)	150 - 157
4.3.	Berechnung der Wirkung der Oszillationen nach der Phasenlage (Rechenverfahren 2)	158 - 163

4.4.	Ergebnisse des Rechenverfahren 2 bei Variation der Parameter.	164 - 175
4.4.1.	Die Beziehung zwischen Laufzeit der Oszillationen und der Ventilation.	164 - 165
4.4.2.	Die Bedeutung der Ausgangslage für die Wirkung von Laufzeitänderungen	166 - 167
4.4.3.	Die Bedeutung der Verschiebung der Oszillationswirkung.	167 - 169
4.4.4.	Die Abhängigkeit der Oszillationswirkung von der Atemfrequenz	170 - 174
4.4.5.	Berechnung der Oszillationswirkung im Kurzzeitbereich	174 - 175
5.	Rückkopplungsexperimente	176 - 182
5.1.	Oszillationswirkung nach 180 ° Phasenverschiebung rückgekoppelter Oszillationen	176 - 179
5.2.	Nachrechnungen experimenteller Ergebnisse mit dem Rechenverfahren 1	180 - 182
6.0	Die Untersuchung der Wirkung natürlicher Oszillationen	183 - 192
6.1.	Zerstörung der Oszillationen mit einem Mischgefäß	183 - 184
6.2.	Herzminutenvolumenbeeinflussung	185 - 188
6.2.1.	Pharmakologische Senkung des peripheren Widerstandes	185 - 186
6.2.2.	Arterio- venöse Shunts	187 - 187
6.2.3.	Elektrische Stimulation des periphren Stumpfes des nervus vagus.	187 - 188
6.3.	Die Wirkung natürlicher Oszillationen auf die Aktivität des nervus phrenicus	188 - 191
7.0	Diskussion	192 - 224
7 1.	Thema und Aufgabenstellung.	192 - 192
7.2.	Methoden und Meßtechnik.	193 - 196

7.2.1.	Künstliche Oszillationen.	193 - 195
7.2.2.	Narkose.	195 - 195
7.2.3.	CO2- Empfindlichkeit.	195 - 196
7.3.	Die verschiedenen Oszillationsparameter.	196 - 202
7.3.1.	Die Oszillationsamplituden.	196 - 196
7.3.2.	Die Bedeutung der Stimulationsdauer.	197 - 198
7.3.3.	Die Bedeutung der Phasenlage.	198 - 201
7.3.3.1.	Verfahren zur Bestimmung der Ankunftszeit der Oszillationen.	198 - 299
7.3.3.2.	Der stimulierende Teil der Oszillationen.	200 - 201
7.3.3.3.	Der Einfluß der Oszillationsfrequenz.	201 - 201
7.4.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsgrößen.	202 - 213
7.4.1.	Der Einfluß der Phasenlage.	202 - 202
7.4.2.	Vergleich der Oszillationswirkung auf Inspirationszeit und Atemzugvolumen.	202 - 204
7.4.3.	Vergleich der Ergebnisse mit Ergebnissen der Literatur.	204 - 206
7.4.4.	Die Unterschiede der Oszillationswirkung bei verschiedenen Tiergattungen.	206 - 208
7.4.5.	Die Wirkung der Oszillationen auf die zentralen atmungswirksamen Strukturen der Atmung.	208 - 210
7.4.6.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Ventilation.	210 - 211
7.4.7.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Atemstromstärke.	211 - 213
7.5.	Die Bedeutung der Kreislaufzeit für die Rolle der Oszillationen	213 - 220

7.5.1.	Rechnungen zur Rolle der Laufzeit der Oszillationen zwischen Lunge und Chemorezeptoren.	214 - 215
7.5.2.	Anwendung der Rechenverfahren.	215 - 220
7.5.2.1.	Ergebnisse des Rechenverfahrens 1.	216 - 217
7.5.2.2.	Ergebnisse des Rechenverfahrens 2.	217 - 220
7.6.	Hinweise für die Gültigkeit der Theorie der oszillationsbedingten Hyperpnoe nach Beginn von Arbeit.	220 - 222
7.7.	Allgemeine Betrachtung	222 - 224
8.0	Zusammenfassung.	225 - 244
8.1.	Aufgabenstellung.	225 - 225
8.2.	Methoden und experimentelle Durchführung.	225 - 227
8.3.	Die Phasenlage der Oszillationen.	227 - 228
8.3.1.	Die Bedeutung der Oszillationsfrequenz.	228 - 229
8.4.	Die Oszillationsparameter	230 - 231
8.5.	Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsgrößen.	231 - 232
8.6.	Der Einfluß der Oszillationen auf die Ventilation	232 - 233
8.7.	Der Einfluß der Oszillationen auf die Atemstromstärke	234 - 235

8.8.	Die Bedeutung der Laufzeit für die Wirkung der Oszillationen.	235 - 239
8.8.1.	Allgemeine Betrachtung.	235 - 236
8.8.2.	Berechnung der Wirkung von Oszillationen auf die Atmung.	236 - 239
8.8.2.1.	Ergebnisse des Rechenverfahrens 1.	237 - 238
8.8.2.2.	Ergebnisse des Rechenverfahrens 2.	238 - 239
8.9.	Die Wirkung natürlicher Oszillationen auf die Atmung.	240 - 241
8.10.	Die Wirkung der Oszillationen auf die zentralen atmungsrelevanten Strukturen.	241 - 242
8.11.	Schlußbetrachtung.	242 - 244
9.	Statistik.	245 - 246
10.	Liste der Abkürzungen und Symbole	247 - 247
11.	Literaturverzeichnis	248 - 276
12.	Auflistung des Programms des Rechenverfahrens 2	277 - 282

1.1. Einleitung

Das Thema "Die Wirkung von arteriellen pCO2 Oszillationen auf die Atmung" berührt unterschiedliche Arbeitsgebiete der Physiologie.
In der Einleitung wird zu folgenden, mit dem Thema verknüpften Bereichen Stellung genommen und es werden die aus der Literatur bekannten Erkenntnisse zitiert.:

1. Atmungsregulationsmodelle und ihre Prämissen.
2. Die rezeptiven Strukturen des Regulationssystems Atmung.
3. Blutgasoszillationen und ihre Übertragung durch die Chemorezeptoren.
4. Wechselwirkungen der Reizgrößen auf diese Rezeptoren.
5. Arbeitsanpassung und die Theorien der relativen Hyperventilation zu Beginn von Arbeit.
6. Theorien zur Wirkung von Blutgasoszillationen bei der Anpassung an Arbeit.
7. Empfindlichkeitsschwankungen der zentralen Rhythmusbildung der Atmung für afferente Stimulationen.

1.2. Atmungsregulationsmodelle und ihre Prämissen:

CLAUDE BERNARD stellte einer unbelebten Außenwelt, die in ihrer physikalisch und chemischen Zusammensetzung schwankt und undefiniert ist, eine wesentlich konstantere und geregelte Innenwelt der Organismen gegenüber. Diese Erkenntnis führte zu dem Begriff Homoiostase CANNON (1932).Die Vorstellungen, die sich mit diesem Begriff verbanden, änderten sich allerdings im Laufe der Zeit.

War anfangs noch allein die Konstanz des Milieu interieur gemeint, so wird heute mehr die Unabhängigkeit des Milieu interieur vom Milieu exterieur hervorgehoben. Bei zunehmend feinerer Analyse werden biologische Prozesse mindestens ebenso durch ihre zeitliche Veränderung und Dynamik charakterisiert, wie durch ihre Konstanz. Beispielsweise zeigen die tageszeitlichen Schwankungen der Temperatur, des Hormonspiegels und des Energieverbrauchs, daß eine einfache Konstanz des Milieu interieur nicht kennzeichnend für Lebewesen ist.

Ziel der Regulationsvorgänge ist es eher, Schwankungen des Milieu interieur einzugrenzen und unabhängig vom äußeren Milieu zu gestalten.

Die Unfähigkeit der landlebenden Säugetiere für mehr als 3 min. auf einen Gasaustausch, also auf einen Kontakt mit dem Milieu exterieur zu verzichten, erfordert eine kurzfristig wirkende Regulation der Atmung. Unter schwerer körperlicher Arbeit ist die Überlebenszeit ohne Gasaustausch sogar auf 10 - 20 s begrenzt. Die Kontakte des Milieu interieur zum Milieu exterieur sind deshalb über die Atmung besonders intensiv, verglichen mit anderen Berührungspunkten, wie Nahrungaufnahme oder Abgabe von Stoffwechselendprodukten, die vor allem wesentlich zeitunabhängiger sind. Der Zeitgang der Regulationsvorgänge ist auch aus diesem Grunde besonders wichtig.

Die Blutgasoszillationen können als erhalten gebliebenes Restsignal des Kontaktes des Milieu exterieur mit dem Milieu interieur angesehen werden.

Es wurden sehr früh Modellvorstellungen entwickelt, die die Regulationsmechanismen der Atmung beschrieben. Da die Atmung mindestens 3 unabhängige lebenswichtge Größen beeinflußt (O2-

Versorgung, CO2-Abtransport, und Wasserstoffionenkonzentration im Blut und Gehirngewebe) und diese nur durch ein Stellglied (Ventilation) beeinflußt werden, war die Frage, was eigentlich geregelt wurde, oft strittig. Bei Tieren, bei denen auch die Temperaturregulation noch zusätzlich und zum Teil über die Atmung erfolgt, ist die Beantwortung besonders kompliziert.
Es wurden immer wieder Zweifel angemeldet, ob die bisher bekannten Parameter die eigentlichen geregelten Größen darstellen, oder ob es eine bisher nicht erkannte Regelgröße gibt. Diesen Zweifeln lag die Beobachtung zu Grunde, daß bei bestimmten physiologischen Situationen eine präzise Regelung der Atmung im Sinne der Homoiostase erfolgt, ohne daß eine Regelabweichung bei den oben genannten Parametern erkennbar war.

Die neueren Arbeiten über die Organisation der Rhythmusbildung der Atmung und die Einflußnahme der verschiedenen peripheren rezeptiven Elemente läßt zunehmend deutlich werden, daß bei der Betrachtung der Atmung eine Berücksichtigung einzelner Atemzyklen unumgänglich ist. Bis vor wenigen Jahren standen die Bemühungen im Vordergrund,die Langzeitmechnismen (Minutenbereich) zu untersuchen und zu beschreiben. Damit konnten steady state Werte erklärbar und vorhersagbar werden. In neuerer Zeit wurden zunehmend die Vorgänge untersucht und modellhaft beschrieben, die die Kurzzeitmechanismen und die Übergangsfunktionen betreffen. Dabei müssen einige Voraussetzungen der bisherigen Modelle überdacht werden. Die Beschreibung des Atmungssystems als Input- Output System ist allzu leicht mathematisch befriedigend ohne physiologisch erhellend zu sein. Diese neuen Erkenntnisse erfordern ein Überdenken der bisherigen Modellbeschreibungen, insbesondere sollten Modelle angestrebt werden, die den rythmischen Charakter der Atmung berücksichtigen. Der Verzicht beispielsweise, einzelne Atemzüge in ihrer Dauer und Form zu beschreiben, und statt dessen auf eine gemittelte Größe die Ventilation zu reduzieren, muß dazu führen, daß das Modell unvollständige Lösungen erzwingt. Eine Beschreibung der Atmungsregulation, die dem Oszillationscharakter der Atmung Rechnung trägt, wird eine realistischere Beschreibung der tatsächlichen Vorgänge liefern.

Die Entdeckung der verschiedenen Rezeptoren, die als Fühler in dem Regelsystem fungieren, erlaubten es, immer präzisere Modelle aufzustellen. Die Problematik liegt dabei auf der empirischen Seite, da viele Eigenschaften der Rezeptoren zu wenig bekannt sind, um mathematisch formuliert werden zu können. Die Untersuchungen der Rezeptoreneigenschaften, vor allem die Untersuchung ihrer Frequenzgänge, Resonanzeigenschaften und atemzyklischen Empfindlichkeitsschwankungen macht daher weitere empirische Arbeit erforderlich.
Allerdings ist ein abgekoppeltes unabhängiges Atmungsmodell nicht denkbar. Die Verknüpfungen mit dem Herz-Kreislaufsystem und die hormonellen Rückkopplungen sind so vielfältig, daß eine Vernachlässigung der dort stattfindenen Verkopplungen keine befriedigenden Lösungen erbringt. Die hier vorgestellte Arbeit wird sich unter anderem mit einer solchen Verkopplung von Atmung und Kreislauf beschäftigen.

1.2.1. Modellbildungen:

Die mathematische Modellbildung des Atmungssystems begann mit GRAY (1945). Das Modell enthielt eine mathematische Beschreibung der steady state Bedingungen.
GRODINS et al (1954,1963,1967) stellte ein Atmungsmodell vor, in dem schon versucht wurde, transiente Übergänge zu simulieren, wie sie in der Atmungsregulation nach Einatmung von CO2 oder Arbeit zu beobachten sind.
Neben vielen weiteren Atmungsmodellen wurde ein sehr vollständiges Atmungsmodell von MIDDENDORF und LOESCHCKE 1972 u. 1976 vorgestellt.
In diesem Atmungsmodell, wie auch in den vorausgegangenen Modellen wurden mit Hilfe zeitlich stimmender Bilanzgleichungen die Säuren-Basen Verhältnisse und der Gasaustausch in der Lunge und im Gewebe berechnet. Die Atmung wurde nicht in eine Inspiration- und Exspirationphase bzw. einzelne Atemzüge unterteilt. Aus diesem Grunde wurde auch ein sogenanntes kontinuierliches Lungenmodell angenommen. Die vorliegende Arbeit soll zeigen, daß ein solcher Ansatz einige Gegebenheiten nicht ausreichend berücksichtigen kann.

In beiden Atmungsmodellen von MIDDENDORF u. LOESCHCKE (1972 u. 1976) und GRODINS et al (1963 u. 1967) sind die Zirkulationszeiten des Blutes in Verbindung mit dem Herzminutenvolumen in die Berechnungen eingegangen, so daß eine Kopplung des Kreislaufsystems mit dem Atmungsystem gewährleistet ist. Die mit Hilfe dieses Modells berechenbaren Übergangsfunktionen lagen im Zeitbereich von über 20 s und erfassen damit keine einzelnen Atemzüge.
Wie noch gezeigt wird dienten neu entdeckte oder neu beschriebene Eigenschaften der rezeptiven Strukturen auch als Anregungen die bisherigen Modellbeschreibungen zu korrigieren und auszubauen.

1.3 Die rezeptiven Strukturen für die Atmungsregulation.

Die sicher nachgewiesenen Rezeptoren, die zur Messung der Blutgase befähigt sind und eine Rolle in der Atmungsregulation spielen sind die folgenden drei rezeptiven Strukturen:

1. Die peripheren Chemorezeptoren des glomus caroticum .
2. Die Aortenrezeptoren.
3. Die chemosensiblen Areale in der medulla oblongata, deren Wirkung auf die Atmung durch die H -Ionenkonzentration in der extrazellulären Flüssigkeit (ECF) bestimmt ist.

Versuche die auf die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Atmung hinwiesen, gehen auf LEHMANN (1888) zurück.
Von LEUSEN (1954a,b) konnte gezeigt werden, daß die Zusammensetzung des Liquors die Atmung beeinflusst. Dabei diskutierte LEUSEN das Verhältnis von CO_2/HCO_3 als bestimmende Größe. Von LOESCHCKE et al.(1958) konnte die primäre Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration in Liquor cerebrospinalis für die Atmungsregulation gezeigt werden. MITCHEL, LOESCHCKE et al (1963) zeigten dann lokale Strukturen auf der ventrolateralen Seite der Medulla oblongata, an denen durch Novocain oder Nicotin Atmungsänderungen ausgelöst werden konnten. Von LOESCHCKE et al (1967) und SCHLÄFKE u. LOESCHCKE (1967) konnten mit elektrischen Reizversuchen und lokalen pH-Änderungen, Gebiete auf der ventralen Seite der Medulla oblongata eingegrenzt werden, die heute als die zentralen Chemorezeptorareale

gelten. Spätere Arbeiten bestätigten diese Ergebnisse. (LOESCHCKE et al (1969, 1970,1974a,b) SCHLÄFKE et al (1970))

Die Entdeckung der peripheren Chemorezeptoren geht auf morphologische Studien von DelCASTRO (1928) zurück. HEYMANNS (1930) konnte die funktionelle Bedeutung der Rezeptoren für die Atmung nachweisen. Die Bedeutung der pheripheren Chemorezeptoren wurde von G. LOESCHCKE (1953) mit 13%- 14% am Gesamtatemantrieb der Atmung bestimmt.
KATSAROS (1965) gab einen pCO_2-Anteil der peripheren Chemorezeptoren von 25% am Gesamtatemantrieb an. Den Aortenrezeptoren soll davon ein Anteil von 15% zukommen, was einem Anteil von 3% des Gesamtatemantriebes entspricht.(BOUVEROT 1973)
Nach jüngeren Arbeiten von MAJCHERCZYK u. WILLSHAW (1973) hängt der Einfluß der peripheren Chemorezeptoren auch von der Aktivität der zentralen Chemorezeptoren ab. Dadurch wird die Frage nach der Bedeutung der peripheren Rezeptoren, d.h. nach ihrem Anteil am Gesamtatemantrieb, hinfällig, da das Ausmaß der zentralen Erregung berücksichtigt werden muß. Es gibt noch einen weiteren Einwand gegen eine einfache Aussage über die Bedeutung der peripheren Rezeptoren. Die oben genannten Untersuchungen sind unter steady state Bedingungen durchgeführt worden. Die Bedeutung der peripheren Chemorezeptoren liegt aber wahrscheinlich in der Rezeption und Beeinflussung transienter Vorgänge, bei denen ihnen dann natürlich ein wesentlich größerer Einfluß zukommt.
Die vorliegende Arbeit wird sich mit der Frage der Bedeutung der peripheren Chemorezeptoren unter Bedingungen beschäftigen, in denen ihr Einfluß wesentlich größer werden kann, als es die oben genannten Angaben vermuten lassen.
Für die zentrale Chemorezeption sind Untersuchungen gemacht worden, die eine Beeinflussung der zentralen Chemosensibilität durch kurzfristige, schnelle Änderungen des pH oder pCO_2 im arteriellen Blut ausschließen. Die Tiefpasswirkung der Bluthirnschranke führt offensichtlich zu einer starken Dämpfung schnellen pCO_2 Änderungen im ECF. (DOUGLAS und HALDANE 1909, CUNNINGHAM et al 1965, LAMBERTSEN, GELFRAND und KEMP 1965, AHMAD et al 1976a u. b,1977.) Darüberhinaus konnte gezeigt

werden, daß pCO2 Oszillationen nur bei intakten Sinusnerven Atmungseffekte auslösen können. (BLACK et al (1971), BAND et al (1970))

Bis heute werden auf Grund bestimmter experimenteller Befunde noch Rezeptoren vermutet und gesucht, die eine Erklärung für bisher unverständliche Regulationsvorgänge liefern.

Die Tatsache der sehr schnellen und fast antizipatorischen Einstellung der Atmung auf Arbeit ist bis heute unklar geblieben. Eine einfache Steuerung der Atmung durch die Blutgase oder den pH- Wert im arteriellen Blut oder im CSF kann ausgeschlossen werden, da während Körperarbeit Atmungsänderungen auftreten, obwohl sich diese Werte nicht im Sinne einer Regelabweichung verstellen. (Siehe unten Kap. 1.7 Arbeitsanpassung .)

1.4. Untersuchungen von pH- und pCO2- Oszillationen

HALDANE hat 1936 die alveolaren Schwankungen des pCO2 in der Lunge berechnet.

Weitere Arbeiten wurden von DUBOIS,BRITT u. FENN (1952), YAMAMOTO (1960), HILL (1973,1978) durchgeführt.

HONDA und UEDA konnten 1961 am Hund pH Oszillationen messen, die die gleiche Periodendauer hatten wie die Atmung und offensichtlich auf diese alveolaren pCO2 Schwankungen zurückzuführen waren. Weitere Arbeiten mit pH Oszillationen beim Hund wurden von BAND et al 1966 und 1967 bei der Katze und am Menschen veröffentlicht. Weitere Arbeiten von HORNBEIN et al (1961), HORNBEIN (1965), LAMB (1965). Die Amplitude der Oszillationen nahm bei Inhalation von CO2 und geringen Atemzugvolumina ab. (BAND et al 1966).

PURVES hat 1966 darauf bezugnehmend pO2 Oszillationen in der arteria carotis gemessen, die ebenfalls die gleiche Periodik hatten wie die Atmung.

PLAAS-LINK, LUTTMANN et al. konnten 1976 mit Hilfe eines schnellen CO2-Messystems arterielle PCO2-Oszillationen messen. Die Messung erfolgte mit einer Elektrode deren Frequenzgang mit elektronischen Mitteln linearisiert war. Die Einstellzeit auf 90% des Endwertes (T_{90}) betrug 0.8 - 1.0 s. (LUTTMANN, MÜCKENHOFF u. PLAAS-LINK (1976 a u. b),

Bei Katzen von etwa 4.5 kg haben wir im Einzelnen folgende

Oszillationsamplituden gemessen.
Atemfrequenz von 30 min^{-1} pCO2 Amplituden von 0.7 Torr.
Atemfrequenz von 20 min^{-1} pCO2 Amplituden von 1.7 Torr.
Atemfrequenz von 15 min^{-1} pCO2 Amplituden von 2.8 Torr.
Die Oszillationsamplituden wurden größer bei steigendem endexspiratorischen CO2, steigender CO2-Produktion pro Zeiteinheit und kleinerem funktionellem Residualvolumen.(PLAAS-LINK et al (1977)).

Die oben genannten Oszillationsamplituden wurden unter Ruhebedingungen bestimmt, während unter Körperarbeit mit wesentlich höheren Amplituden zu rechnen ist.

1.5. Ableitungen der Aktionspotentiale von Sinusnerven.

Die Frage, ob die peripheren Chemorezeptoren in der Lage sind derart schnelle Blutgasschwankungen zu messen, war und ist in einigen Punkten strittig.
BISCOE u. PURVES konnten 1967 eine Arbeit über atemsynchrone Aktivitätsschwankungen des Sinusnerven vorlegen. Die Frequenz der rythmischen Entladungen war abhängig vom arteriellen CO2-Partialdruck. Weitere Arbeiten von GEHRLICH u. MOORE (1973), ELDRIDGE (1978)
Weitere Untersuchungen der Chemorezeptoren mit Ableitungsexperimenten beschäftigten sich vor allem mit der Frage des Übertragungsverhaltens.
Die häufigste Untersuchungmethode bestand in der Applikation von stark mit CO2 angereicherten Salzlösungen. Weitere Untersuchungen wurden mit Blut von unterschiedlichem pCO2 durchgeführt. Dabei wurden folgende kontroverse Ergebnisse veröffentlicht.:.
1.Die Chemorezeptorantwort auf pCO2-Sprungfunktionen ist überschießend bzw. mit Adaptation verbunden.
(McCLOSKEY 1968, FITZGERALD 1969, BLACK und TORRANCE 1967 a u.b, BLACK u. TORRANCE 1971, DUTTON et al.1967, LEITNER u. DEJOURS 1968, GOODMAN et al.1974 a u. b, LAHIRI 1978).

2.Die Chemorezeptorantwort zeigt keine Adaptation auf sprungförmige Änderung der Testlösungen.

(PONTE u. PURVES 1974, GRAY 1968), PURVES (1977).
PONTE u. PURVES machten geltend, daß die beobachtete Adaptation bei den oben genannten Autoren weitgehend mit sehr hohen Stimulationsamplituden verbunden war. Außerdem vermuteten sie, daß die Adaptation durch Durchblutungsänderungen im Chemorezeptor bedingt sind. Diese Annahme wird durch einen verzögerten Anstieg der Sinusnervenaktivität nach Gabe von Papaverin und Sympathektomie und den dadurch bedingten Wegfall jeder Adaptation gestärkt. (PONTE et PURVES 1974).
3.Eine Adaptation auf O2 Reize wird von allen Autoren verneint. (BLACK u. TORRANCE 1967, McCLOSKEY 1968, FITZGERALD 1969, PONTE u. PURVES 1974.)
Diese Befunde stimmen gut überein mit einer Arbeit von ACKER u. LÜBBERS (1975), die eine Zone in der Außenmembran des Chemorezeptors feststellten, die impermeabel für O2 ist. KREUZER und HOOFD (1976) schlossen daraus,daß diese Diffusionsbarriere jede Art von O2 Oszillationen zerstört. WHALEN u. NAIR (1975) widersprachen dieser Beobachtung und konnten eine solche Barriere nicht feststellen.
FOLGERING u. SMOLDERS (1977) und FOLGERING et al (1978) zeigten O2 Oszillationen im Blut, konnten aber keine Wirkung dieser Oszillationen auf die Atmung feststellen.
Eine Unterscheidung der Wirkung von pH und pCO2 Oszillationen ist vor allem von PONTE u. PURVES (1974) und BLACK (1971), GRAY (1968) und (1971) . durchgeführt worden.
Die Antwortzeit für pH ist nach diesen Untersuchungen noch länger als für O2. Danach dürften pH-Oszillationen ohne korrespondierende CO2-Oszillationen keinen Effekt auf die Sinusnervenaktivität haben. Dies ist allerdings bisher nicht untersucht worden.

Über die wechselseitige Beeinflussung von O2 und CO2 auf den Chemorezeptor ist von folgenden Autoren berichtet worden: BLACK und TORRANCE (1967), GRAY (1968) u.(1971) und GOODMAN et al (1974), GEHRLICH u. MOORE (1973), KIWULL u. KIWULL-SCHÖNE (1977 u.1980), CUNNINGHAM et al (1973), FITZGERALD und PARKS (1971) BERNARDS et al (1966), CHERNIACK et al (1978), KNILL et al (1978), LAHIRI u. DeLANEY (1975).

Nach übereinstimmender Meinung der Autoren nimmt die Steilheit der Chemorezeptorantwortkurve für CO2 mit fallendem O2 zu. GOODMAN et al (1974) stellten fest, daß die Amplituden von oszillationsbedingten Schwankungen der Sinusnervenaktivität gleich bleiben, während der Absolutwert sich unter Hypoxie erhöht.

Die Untersuchungen von MAJACHERCZYK and WILLSHAW (1973), GOODMAN (1974) , BELMONTE u. EYZAGUIRRE (1974) , McCLOSKEY (1975) und WILLSHAW (1975) zeigten, daß im peripheren Chemorezeptor neben der afferenten Siganlübertragung auch eine efferente Signalübertragung vorkommt. Diese ist abhängig vom pH in der Cerbrospinalflüssigkeit bzw. von elektrischer zentraler Stimulation. Von diesen Autoren wurde eine Beeinflussung der Chemorezeptoraktivität als Folge einer Durchblutungsänderungen des glomus caroticum angesehen. Eine Abhängigkeit der Durchblutung des Chemorezeptors von der efferenten Aktivität konnte dagegen von WILLSHAW (1975) nicht gezeigt werden. Dagegen konnte von ihm die Hemmung der Chemorezeptoraktivität auch bei fehlender Perfusion des Rezeptors demonstriert werden. Dies läßt den Schluß zu, daß es zwei verschiedene efferente Beeinflussungen der Aktivität des Glomus caroticum gibt. Über die physiologische Bedeutung dieser Efferenzen läßt sich bisher keine Aussage machen.

Trotz der Fülle der Arbeiten über die Chemorezeptoren ist es bisher nicht möglich, die Funktionsweise der Chemorezeptoren zu beschreiben. Es muß bis heute als ungeklärt gelten, was die eigentliche Meßgröße für die peripheren Chemorezeptoren ist.

Die peripheren Chemorezeptoren reagieren auf eine Senkung des Partialdrucks im arteriellen Blut, aber nicht auf CO vergiftetes Blut bzw. eine Anämie. Diese Befunde deuten auf das Vorliegen einer O2 Partialdruckmessung im glomus caroticum. Die peripheren Chemorezeptoren reagieren auf erhöhten CO2 Partialdruck und auf pH Anderungen mit unterschiedlichen Antwortzeiten. Die Messungen des Frequenzganges der Chemorezptoren zeigte, daß eine pH'Stimulation eine längere Ansprechzeit hat als O2 oder CO2 Stimulationen. Dies wird auf eine langsame Diffusion von Wasserstoffionen zurückgeführt. Es wird heute

deshalb angenommen, daß die pH- Wirkung und CO2- Wirkung den gleichen Wirkungsort haben.
Für die Aortennerven zeigten HANSON et al (1978), daß auch diese auf schnelle CO2-Änderungen im arteriellen Blut reagieren. Die von ihnen festgestellte Adaptation war besonders ausgeprägt. Bei einer Änderung des Bicarbonatgehaltes der Perfusionslösung konnten gezeigt werden, daß die Entladungsfrequenz der Aortennerven mehr dem pH als dem pCO2 folgte.
Die Autoren folgerten daraus, daß die Entladungsrat allein durch die extrazelluläre Wasserstoffionenaktivität bestimmt wird.
Über die Bedeutung der Aortenrezeptoren für die Messung der natürlichen Oszillationen herrscht bisher weitgehend Unklarheit. Die hier vorgestellten Untersuchungen beschränkten sich auf die Chemorezeptoren der glomera carotica, da den Aortenrezeptoren auf Grund früherer Untersuchungen keine große Bedeutung beigemessen wird. (BOUVEROT 1973). In der Diskussion der vorliegenden Arbeit wird auch der Einfluß der Aortenrezeptoren berücksichtigt.

1.6. Phasenabhängigkeit :

Die Wirkungen der chemischen Signale über die peripheren Chemorezeptoren auf die Atmung hängt einerseits von den Eigenschaften der Rezeptoren ab, als auch von der Weiterverarbeitung und Bewertung der afferenten Signale in übergeordneten Zentren ab. Um diese beiden Einflüsse zu trennen, wurden sowohl chemische Stimulationen der glomera carotica, als auch elektrische Stimulationen des afferenten Sinusnerven von den veschiedenen Autoren verwendet. Dabei wurde zunehmend deutlich, daß die Art des Reizes (ob kontinuierlich oder zyklisch) eine sehr wichtige Rolle bei der Beeinflussung der Atmung spielte.

BLACK u. TORRANNCE (1967) konnten zeigen, daß kurz dauernde elektrische Stimulationen des Sinusnerven, je nach der Lage dieser Reize zum Atemzyklus, unterschiedliche Wirkung auf die Aktivität des nervus phrenicus hatten.
Dieser sehr wichtige Befund wurde von BERNARDS (1969) , HOWARD

(1969), BAND, CAMERON u. SEMPLE (1970) mit chemischer Stimulation der Chemorezeptoren über die Blutgase bestätigt. Weitere Arbeiten zu diesem Thema stammen von DUTTON et al (1967), DUTTON, HODSON, DAVIES u. CHERNICK (1967).
Die Arbeiten von ELDRIDGE(1972,1975,1978) und MAREK (1978 a,b u.1979),die sich quantitativ mit der Wirkung elektrischer Stimulationen des Sinusnerven beschäftigten, zeigen folgende Ergebnisse: Eine Stimulation in der frühen Inspirationsperiode hatte eine Verkürzung der Inspirationsperiode zu Folge und hatte eine geringe Auswirkung auf die Phrenicus-Aktivität. Je später die Stimulationen im inspiratorischen Halbzyklus einsetzten, um so länger wurde die Inspirationsperiode verbunden mit einem Anstieg der Phrenicus Aktivität. Ein Wechsel des Stimulationsbeginns in die frühe Exspirationsperiode erbrachte keine Einwirkung auf die Inspirationsdauer und die Phrenicus-Aktivität. Die Exspirationsdauer wurde allerdings stärker beeinflußt.
MAREK et al (1979) konnten zeigen, daß die zyklischen Empfindlichkeitsschwankungen bei Sinusnervenreizungen, und bei Reizung der atmungsrelevanten Bereiche der medulla oblongata zu etwa den gleichen Ergebnissen führen.
Die Verzögerungszeiten nach Stimulationsbeginn bis zum Auftreten von Effekten im Phrenicussignal, wurde von ELDRIDGE (1972 a) und MAREK (1979) mit mit 20 - 30 ms für inspiratorische Reize und 100 ms für exspiratorische Reize angegeben. Daraus kann auf einen unterschiedlichen neuronalen Weg beider Stimulationen geschlossen werden.

Für die Reizung des nervus femoralis konnte schon HOWARD et al (1969) die prinzipiell gleiche Beinflussung zeigen.

1.7. Anpassung an Arbeit:

Wie oben schon erwähnt wurden die Modellbeschreibungen für das Regelsystem Atmung an der massivsten Störgröße Arbeit getestet und auf Brauchbarkeit geprüft. Die Beobachtung, daß die Atmung eine extrem schnelle Anpassung beim Wechsel von Ruhe zu körperlicher Belastung erfährt, hat bisher kein Atmungsmodell schlüssig nachrechnen können .

Die physiologischen Messungen zur Beschreibung des Überganges von Ruhe zur Arbeit sind von folgenden Autoren durchgeführt worden:
GEPPERT u. ZUNTZ (1888) und KROGH und LINDHARD (1913) zeigten schon daß die Ventilationssteigerung der Atmung nach Ergometerbelastung so schnell erfolgt, daß dafür die Veränderungder Blutgaszusammensetzung keine Ursache darstellen konnte. Sie postulierten eine schnelle neurogene Komponente, die auch dann auftrat, wenn die Versuchsperson nicht über den Belastungsbeginn informiert war.(KROGH und LINDHARD 1917).
Die gleiche schnelle Komponente der Atmungsanpassung an Arbeit wurde von ASMUSSEN u. NIELSEN (1948) bestätigt. Sie konnten außerdem zeigen, daß die Größe dieser neurogenen Komponente mit der Schwere der Arbeit korreliert. OCHWADT et al (1959) ließen männlichen Versuchspersonen (den Autoren persönlich) Curare injezieren und die gleiche Arbeitsleistung vollbringen, wie eine Vergleichsgruppe ohne Muskelrelaxantien. Es zeigte sich, daß die Ventilationssteigerung nach Beginn von Arbeit schneller und ausgeprägter einsetzte, wenn eine partielle Muskelrelaxierung vorausgegangen war. Dies wurde von den Autoren als Hinweis der neurogenen Mitinnervation gewertet, da unter Curare-Wirkung eine stärkere efferente Stimulation Voraussetzung ist, um die gleiche Arbeitsleistung zu vollbringen, wie ohne Muskelrelaxierung.
Weitere Arbeiten wurden von DEJOURS (1959,1964,1967), MATELL (1963), LINNARSSON (1974) beim Menschen durchgeführt.
DEJOURS (1963) zeigte daß auch Schmerz die Ventilation erhöht.
Psychologische Faktoren können die Atmung ebenfalls erhöhen. (DROOGLEVER, FORTYN et al 1976).
Im Tierexpiment wurde die schnelle Komponente von KAO (1963) und FLANDROIS et al (1965,1971) gezeigt.
Es besteht eine weitgehende Übereinkunft, daß die schnelle Komponente in den ersten 5 s auch über Rezeptoren in den arbeitenden Muskeln erzeugt wird. Obwohl die Natur dieses Rezeptors noch offen ist, sind die Leitungsbahnen der Erregungsfortleitung identifiziert. Sie verlaufen im lateralen Rücken-

mark (KAO 1963,1964) und in den unmyelisierten und myelisierten Fasern der dorsalen Wurzeln. MITCHELL und McCLOSKEY (1972)

Es wurde sehr früh geltend gemacht, daß es sich bei dieser neurogenen Antwort nicht um eine Regulation, sondern eher um eine Irritation handele.(ASTRAND and CHRISTENSEN 1963, ASTRAND u. RODAHL 1970) Nach moderner Terminologie wäre die neurogene Mitinnervation als eine Mitkopplung im Sinne einer Störgrößenaufschaltung anzusehen. Um im Sinne einer Störgrößenaufschaltung zu wirken, muß die Mitinnervation in einer zeitlichen und quantitativen Beziehung zu den Störgrößen stehen. Nur dann kann diese Mitinnervation als Teil des Regulationssystems angesehen werden, da sie nur unter diesen Umständen die Abweichung der Regelgröße vom Sollwert vermindert.
PETERSON (1928) hatte schon gezeigt, daß die schnelle Anpassung der Atmung an Belastung schneller erfolgt, wenn von Ruhebedingungen ausgehend mit Arbeit begonnen wird. Dagegen erfolgt sie langsamer, wenn von einer geringen körperlichen Belastung ausgehend die Belastung gesteigert wird. Weitere Arbeiten von BROMAN and WIGERTZ (1970), BEAVER u. WASSERMANN (1970), ASMUSSEN (1973).
BAINTON (1972) konnte zeigen, daß die Bewegungsfrequenz auf die schnelle Anpassung der Arbeit einen größeren Einfluß hat, als die Belastungshöhe.
ASMUSSEN (1973), DEJOURS (1967) konnten zeigen, daß bei statischer Arbeit die schnelle Komponente der Anpassung in den ersten 20 Sekunden ausbleibt. Das Ausbleiben kann auch als Folge der typischen reflektorischen Apnoe bei Muskelanspannungen gewertet werden.
Diese drei letztgenannten Arbeiten bestärken die Annahme, daß es sich um eine durch Muskelrezeptoren oder andere bewegunsabhängige Rezeptoren bedingte Atmungsstimulation handeln muß.
BEAVER u. WASSERMANN (1970) beschrieben die sogenannte neurogene Komponente als ausschließlich erlernten Atmungseffekt auf Belastung. Dies kann allerdings nicht zutreffen, da sie auch nachweisbar ist, wenn eine Versuchsperson über den Beginn der Arbeit nicht informiert ist oder bei narkotisierten Tieren. (KROGH u. LINHARD 1917, ASMUSSEN u. NIELSEN 1948).

Eine sehr frühe und wichtige Beobachtung zeigte, daß in allen Fällen die Herzfrequenz eine noch schnellere Erhöhung bei Beginn von Arbeit erfährt als die Ventilation. (BUCHANAN 1909, KROGH u. LINDHARD 1913).
Dieser sehr wichtige Befund geht aus allen in diesem Zusammenhang erwähnten Arbeiten hervor. Besonders betont werden muß der schnelle Anstieg der Herzfrequenz auch jenen Fällen, bei denen eine statische Belastung keine sofortige Ventilationssteigerung hervorrief. Von BROMAN u. WIGERTZ (1971) wird auch geltend gemacht, daß die Zeitfunktion der Ventilationssteigerung und der Herzfrequenzsteigerung unterschiedlich sind. Die Latenzzeit der Herzfrequenzerhöhung wird von PETRO,HOLLANDER und BROMAN (1970) mit 0.5 s nach der ersten Muskelkontraktion angegeben.
Es scheint bei der Frequenzsteigerung des Herzens zwei verschieden schnell wirkenden Ursachen zu geben. Einmal konnte eine Beeinflussung durch Abnahme der Aktivität des nervus vagus nachgewiesen werden (FREYSCHUSS 1970, FAGRAEUS and LINNARSSON 1974). Diese vagale Beeinflussung erfolgt ohne große Verzögerung in der oben angegebenen Zeit. Interessant ist die Beobachtung, daß die vagale Enthemmung kurz von einer durch Atropin beeinflußbaren Hemmung gefolgt wird, bis sie durch die langsame Komponente der Herzfrequenzerhöhung überspielt wird (CRAIG et al 1963, BEAVER u. WASSERMANN 1968, FUJIHARA et al 1973).
Diese langsamere Komponente, die in einem Zeitbereich von 20 s wirksam war, wird vor allem bei starker Arbeit sichtbar. Die Ursache könnte auf die Wirkung von Katecholaminen zurückzuführen sein. (ROCHESTER et al 1961, GRIMBY, NILSSON and SANNE 1966, CERRETELLI et al 1966, GILBERT, AUCHINCLOSS und BAULE 1967, BROMAN and WIGERTZ 1970).
Eine andere Erkärung wäre eine Herzfrequenzerhöhung durch Veränderung der ionalen Zusammensetzung des Blutes oder durch lokal wirksame Produkte, wie ADP, ATP, K, CO_2, Lactat usw.

LINNARSSON (1974) zeigte einen typischen Knick in der Relation der Ventilationserhöhung zu Herzfrequenzerhöhung etwa 15 Sek

nach Belastungsbeginn. Die Ventilation steigt dann sehr viel stärker als die Herzfrequenz. Ein Vergleich der Verschiebung der funktionellen Residualkapazität (FRC) und der Herzfrequenz (HR) zeigt eine lineare Beziehung zwischen fallender FRC und steigender HR. Dieser sehr interessante Befund wird in der Diskussion angesprochen. Berücksichtigt werden muß noch der Befund von ASMUSSEN (1943), der auf die Rückwirkung einer vertieften Atmung auf das HMV hinweist. Eine weitere Rückkopplung zwischen Atmung und Herzfrequenz wurde von GANDEVIA et al (1978) gezeigt.

Die Zeitkonstante der O2 Aufnahme nach Beginn von Arbeit läßt sich ebenfalls durch zwei Zeitkonstanten beschreiben.Eine kürzere, die die Steigerung des HMV wiedergibt, und eine zweite, die die Zunahme der venös-arteriellen O2-Differenz wiederspiegelt. Die Situation dürfte für CO2 ähnlich sein, wenn auch die Speicherkapazität des Gewebes für CO2 höher ist, und die gesamten Reaktionen etwas verzögerter ablaufen. Der respiratorische Quotient zu Beginn von Arbeit fällt kurz um etwa 15% ab und steigt dann an, um mit zunehmender Arbeitszeit wieder langsam abzufallen. (LINNARSSON 1974).

Dies hat zur Folge, daß die Amplitude der CO2 Oszillationen zu Beginn von Arbeit schnell ansteigt verbunden mit einer Zunahme der Anstiegssteilheit der Oszillationen. (siehe auch Kapitel Diskussion).

Der schnelle Anstieg der Ventilation wird verstärkt, wenn eine inspiratorische Hypercapnie (5% CO2) oder eine Hypoxie(11% O2) vorliegt.(D`ANGELO u. TORELLI 1971, KROGH und LINDHARD 1913, ASMUSSEN 1973, BHATTACHARYYA 1970.) Dies spricht für eine Beteiligung der peripheren Chemorezeptoren.

PEARCE et al (1977a,b) und LINNARSSON (1974) zeigten, daß die Parameter in folgender Reihenfolge jeweils langsamere Zeitkonstanten haben: Herzfrequenz, Atemzugvolumen, Atemfrequenz.

Die Ventilationssteigerung nach dem Beginn von Arbeit kann in zwei Zeitbereiche von eingeteilt werden:

1. Den sehr schnellen Bereich von 0 - 10 Sekunden.
2. Den langsameren Bereich von 10 - 60 Sekunden.

Es werden heute fünf Mechanismen diskutiert, die teils gleich-

zeitig, teils ersatzweise für die beobachteten Ventilationssteigerungen als ursächlich angesehen werden:

1. Eine direkte zentrale Mitinnervation. (KROGH u. LINDHARD 1913, COMROE u. SCHMIDT 1943 DEJOURS 1959,1964,1967, KAO 1963, OCHWADT et al 1959, MATELL 1963, LINNARSSON 1974).
Für diese corticale Komponente gilt, daß der Anstieg innerhalb des ersten Atemzuges erfolgt.

2. Der schnelle Anstieg in den ersten 5 Sekunden wird vorwiegend Mechanorezeptoren oder Muskelspindeln zugeschoben, die über die oben genannten Bahnen eine zentrale Stimulation bewirken. Sie sollen auch für die Bewegungsbhängigkeit der Steilheit des Ventilations- und Herzfrequenzanstieges verantwortlich sein. (DEJOURS 1967). Sie beeinflussen damit schon den ersten Atemzug nach dem Beginn von Arbeit.

3. Der langsamere Teil der Anpassung im Bereich von 10-60 Sekunden wird auf verschiedene Ursachen zurückgeführt. Allen Überlegungen gemeinsam ist die Vorstellung, daß es sich um Stoffwechselprodukte handelt. STEGEMANN (1963,1971) vermutete allerdings einen ischämieempfindlichen Rezeptor im Muskel. HNIK (1971) zeigte, daß extrazelluläres K eine Rolle als Stimulator spielt. ADP, ATP, Lactat und CO2 werden ebenfalls als lokale Stimulatoren angesehen. Die Bedeutung dieser Substanzen für die lokale Durchblutung kann als gesichert gelten. Ob allerdings eine direkte Ventilationssteigerung bewirkt wird ist fraglich.

4. Eine hormonelle Komponente, wobei vor allem Noradrenalin und systemisch Adrenalin als Stimulator postuliert wird.

5. Ein andere Überlegung, für die bei dem Beginn von Arbeit beobachtete Hyperpnoe, wurde von YAMAMOTO 1960 vorgestellt.
Diese Überlegung steht im Mittelpunkt dieser Arbeit und soll im Folgenden eingehender besprochen werden.

1.8. Oszillationstheorie:

YAMAMOTO stellte für die schnelle Ventilationssteigerung die Vermutung an, daß der zusätzliche Atemantrieb durch Schwankungen der Blutgaskonzentration hervorgerufen wird. Dabei ging er von der Überlegung aus, daß im Alveolargas CO2 Schwankungen und O2 Schwankungen auftreten, die auch im arteriellen System vorhanden sein müssen. Die Amplitude dieser Oszillationen hängt von der CO2- Produktion und dem Herzminutenvolumen (HMV) ab und ist proportional der venös-alveolaren CO2-Differenz. Das HMV steigt unter Arbeit sofort an (siehe oben) und mit einer gewissen Verspätung erhöht sich auch die CO2-Produktion und die venös-alveolare Differenz.Die Amplitude und die Steilheit der Oszillationen wird über diese Mechanismen direkt mit dem Beginn von Arbeit vergrößert.

Die Blutgasoszillationen lösen nach YAMAMOTO eine größere Stimulation auf die peripheren Chemorezeptoren aus, als es ihrem Mittelwert entspricht. Experimentell versuchte YAMAMOTO ein Modell zum Beweis der Hypothese zu entwickeln. Dazu wurde Katzen CO2 angereichertes Blut in das venöse System infundiert und der endexspiratorische pCO2 bestimmt. Auch in diesem Fall beobachtete er keine Veränderung des mittleren pCO2 im Alveolargas, da sofort eine starke Ventilationsteigerung einsetzte (YAMAMOTO 1960). Weitere Experimente nach diesem Verfahren (venous loading) bestätigten die Beobachtung von YAMAMOTO.

YAMAMOTO vermutete,daß bei inspiratorischer Gabe von CO2 durch die damit verbundene Verkleinerung der Oszillationsamplituden, die Ventilationssteigerungen sehr viel geringer sind und konnte das auch experimentell demonstrieren (YAMAMOTO 1972). Die folgenden Autoren bestätigten die Beobachtung von Yamamoto: GRAY (1976), FENN (1963), WASSERMAN (1975),LINTON (1976a u.b), PONTE and PURVES (1976).WASSERMAN schloß dabei auf einen venösen Rezeptor. Nach Meinung anderer Autoren kann das allerdings ausgeschlossen werden. LAMB (1966) und LEWIS(1975) konnten die Beobachtungen von YAMAMOTO nicht nachvollziehen und fanden keinen Unterschied zwischen einer venösen und inspiratorischen Gabe von CO2. Auch von PURVES und PONTE (1976) wird der Einfluß der Oszillationen auf die Atmung bei diesem experimentellen Ansatz bestritten. Von GRANT (1976) wurde sogar ein

entgegengesetzter Befund bei diesem eperimentellen Vorgehen gefunden. Eine Arbeit von LAMB et al (1965) zeigte, daß keine Ventilationsänderungen bei Menschen auftraten, wenn Probanden bei vorgegebenen unterschiedlichen Atemfrequenzen arbeiteten. Auch diese Untersuchung widerspricht der Hypothese von YAMAMOTO, die auch in einem solchen Fall eine Ventilationsänderung erwarten lässt, da bei unterschiedlichen Atemfrequenzen die Oszillationsamplituden verändert wird. Die Amplitudenänderungen sollten dann zu veränderten Stimulationswirkungen auf das Atemzugvolumen führen. Bei dieser Überlegung ist allerdings nicht berücksichtigt, daß die Steilheit der Oszillationen durch eine Veränderung der Atmungsfrequenz nicht geändert wird. Bei der Annahme eines differentiell arbeitenden Rezeptors ist dann keine wesentliche Stimulationsänderung zu erwarten.

Von einigen Autoren wurden experimentelle Beweise der Theorie von YAMAMATO dadurch gesucht, daß alternierend ein Luftgemisch mit niedrigem und hohem pCO_2 inhaliert wurde ,um so massive Oszillationen im arteriellen Blut zu erzeugen, daß Atmungsseffekte erkennbar werden.(CUNNINGHAM 1965, DUTTON et al 1963, CUNNINGHAM 1973, WARD et al 1978.) (Alle diese Experimente wurden an Menschen durchgeführt).

Ein weiterer Versuchansatz war die partielle Rückatmung durch Vergößerung des Totraumes, bei der sich die Steilheit der Oszillationen beeinflussen läßt. FENNER et al (1968), GOODE et al (1969). Auch diese Experimente haben aber den großen Nachteil,daß die Steilheit des CO_2-Abfalles geändert wird, während der wichtigere Anstieg nicht beeinflußt wird.

BLACK und TORRANCE (1967 u. 1971), GRANT et SEMPLE (1974) ELDRIDGE (1978) CUNNINGHAM (1973) und unter Hypoxie GOODE (1969) sowie HONDA et al (1974 u. 1978) konnten Hinweise für die Richtigkeit der Überlegungen von YAMAMOTO feststellen.

Die anderen Autoren fanden keine Bestätigung für YAMAMOTOs THEORIE.

Nachdem die Phasenabhängigkeit der Oszillationswirkungen bekannt geworden waren, wurden die Theorien von YAMAMOTO modifiziert.

BLACK und TORRANCE (1973) postulierten, daß sich durch den Anstieg des Herzminutenvolumens unter Arbeit die Ankunftszeit der Oszillationen zum Atemzyklus ändert. Das setzte allerdings voraus, daß die Oszillationen in Ruhe eine Phasenlage einnehmen, die nicht eine maximale Ventilation erzeugen. Die Autoren unternahmen verschiedene experimentelle Ansätze, um die Wirkung von Oszillationen nachzuweisen. Sie verknüpften die Kreisläufe zweier Katzen derart, daß bei der einen Katze jeweils die Oszillationen der anderen Katze am Chemorezeptor ankamen. Diese Ergebnisse erbrachten oszillationsbedingte Atmungseffekte, die allerdings schwer interpretierbar waren, da die Phasenlage der Oszillationen nicht bestimmbar war.
In einem weiteren Versuch wurde eine Katze künstlich beatmet, allerdings mit einer anderen Frequenz., als es den spontanen Atmungsfrequenzen der Phrenicusentladungen entsprach.Auf Grund der sich permanent ändernden Phasenlagen der Oszillationen zum Atemzyklus, waren in den Phrenicusableitungen Schwankungen zu erkennen, die der Frequenz der künstlichen Beatmung entsprach. Dieses Ergebnis konnte von ELDRIDGE (1978) bestätigt werden, wobei zusätzlich eine Sinusnervenableitung die Phasenbeziehung der Oszillationen zum Atemzyklus zeigte. In dem Experiment wurden allerdings Beatmungsfrequenzen von 10 min^{-1} gewählt, die bei einer normalerweise auftretenden Atemfrequenz der Katze von 25 min^{-1} eine genaue Zuordnung der Phasenlage zum Atemzyklus sehr erschwert.
PETERSEN et al (1978) führten schnelle Sauerstoffsättingsmessungen am Ohrläppchen arbeitender Menschen durch. Es wurde so versucht die Phasenlagen der Oszillationen zum Atemzyklus unter Ruhebedingungen und unter Arbeit zu bestimmen. Die Laufzeit der Oszillationen von der Lunge bis zum Chemorezeptor soll sich nicht sehr von der Lauf- zeit zu den Ohrläppchen unterscheiden. Die Ergebnisse zeigen, daß eine Verschiebung der Phasenlagen unter Arbeit erfolgt. Die dabei angegebenen Zeiten variieren von 6.4 s - 9.4 s in Ruhe und fallen auf Werte von 3.7 s - 4.1 s unter Arbeit. Die Lage des Gipfels der Oszillationen scheint immer in die Exspiration zu fallen, nähert sich aber bei zunehmender Belastung mehr einer Stimulation in der Inspiration. Bei Annahme einer kürzeren Laufzeit

zwischen der Lunge und den Chemorezeptoren würde das zu einem Wechsel von einer Stimulation in der Exspiration zu einer Stimulation in der Inspiration führen.
Es muß berücksichtigt werden, daß die Phasenlagen von zwei Faktoren gleichzeitig abhängen: 1. Der Laufzeit der Oszillationen zwischen Lunge und Chemorezeptor und 2. Von der Atemfrequenz. Es ist bisher keine Untersuchung bekannt, die beide Parameter ausreichend berücksichtigt und die Normalwerte unter Ruhebedingungen beschreibt. Von CUNNINGHAM (1975), ELDRIDGE (1972) und BLACK u. TORRANCE (1973), GRANT u. SEMPLE (1974) wird dieses Problem angesprochen.
Die Bedeutung der Oszillationen für die Atmungsregulation wird dadurch relativiert, daß unter Normalbedingungen bei Tieren keine kontinuierliche Atmung vorliegt, sondern die Atmung oft z.B. durch Schnüffeln und Hecheln unterbrochen ist. Darüberhinaus ist beim Menschen das Sprechen auch nicht mit einer Regulationsstörung der Atmung verbunden, so daß die Bedeutung der Oszillationen in Ruhe als nicht besonders groß angesehen werden muß.
Eine wesentliche Ursache für die Oszillationswirkungen sind die Empfindlichkeitsänderungen der Atemzentren für afferente Signale (Siehe folgendes Kapitel). Aus diesem Grunde soll die Rythmusbildung der Atmung und der Einfluß den die Oszillationen nehmen im folgenden Kapitel besprochen werden.

1.9. Empfindlichkeitsschwankungen der Atemzentren für afferente Stimulationen.

Die afferenten Signale der zentralen und peripheren Chemoretoren laufen in einem Gebiet zusammen, das üblicherweise als Atemzentrum bezeichnet wird.
Die eigentliche Rythmizität der Atmung wird vor allem in Gebieten des nucleus tractus solitarius (NTS) der medulla oblongata erzeugt.
COHEN (1974) bezeichnete alle Neurone, die eine atemabhänige Rhythmizität haben, als respiratorische Neurone. KOEPCHEN (1975) unterschied dagegen mehr cardiovasculäre von respiratorischen Neuronen, wobei er einen "multifuncionalen Mischtyp"

feststellte. Die cardiovasculären Neurone können auch eine Rythmizität aufweisen, die der Atmung entspricht.
Arbeiten über die Organisation der respiratorischen Zentren wurden von COHEN (1969,1974,1977), CLARK u. v. EULER (1972), v. EULER et al (1973), FELDMANN et al (1975), KOEPCHEN et al (1975,1976), GAUTIER et al (1973), YOUNES et al (1978), COLIN et al (1978) veröffentlicht.

Das Atmungsmodell nach v. EULER und TRIPPENBACH (1976) postulierte verschiedene Neuronenpools, die unterschiedliche Aufgaben haben und unterschiedlichen Einflüssen unterliegen.
Der allgemeine Aufbau dieses Modells soll kurz wiedergegeben werden:
Die Lokalisation dieser beteiligten Neurone liegt vor allem im NTS. Der A-Pool erzeugt eine " central inspiratory activity " oder CIA ,welche direkt auf die Motoneurone der Atmung übertragen wird. Gleichzeitig erfolgt eine Stimulation des B - Pools. Dieser B - Pool wird nach dem Modell zusätzlich durch afferente Dehnungsrezeptoren der Lunge stimuliert. Die Aktivität dieses B - Pools beeinflußt die Aktivität eines C - Pools. Dabei muß für eine efferente Aktivität des C - Pools eine bestimmte afferente Mindeststimulation über den B - Pool erfolgen. Eine zusätzliche Aktivierung des C - Pools erfolgt über den nucleus parabrachialis medialis (NPBM) und verschiedene direkt wirkende Rezeptoren der Lunge und Propriorezeptoren der Brustwand. Der C - Pool bewirkt ab einer bestimmten Schwellenaktivität eine sofortige Deaktivierung des A - Pools, die mit einem Stop der Inspiration verbunden ist ("Off switch").
Diese Modellstruktur hat einige Konsequenzen für die Beziehungen zwischen der Inspirationszeit, der Exspirationszeit und dem Atemzugvolumen. Nach diesem Modell ist die Inspirationszeit bedingt durch das Ausmaß der Aktivierung des B - Pools, d.h. im wesentlichen durch die vagusbedingten Afferenzen der Dehnungsrezeptoren der Lunge und der Stimulation durch den A - Pool. Eine Erhöhung der zentralen inspiratorischen Aktivität (CIA) im A - Pool führt zu unmittelbar größeren Atemzugvolumina über die Motoneurone und andererseits zu einer schnelleren Aufladung des B - Pools, der eine Abschaltung des CIA über den

C - Pool bewirkt. Da größere Atemzugvolumina mit einer verstärkten Afferenz der Dehnungsrezeptoren verbunden sind, ist die Aktivierung des B - Pools auch dadurch erhöht. Die Folge ist eine Verkürzung der Inspirationszeit bei größeren Atemzugvolumina. Eine pCO_2 Erhöhung im arteriellen Blut wirkt auf den A Pool und löst den oben geschilderten Vorgang aus. Da gleichzeitig eine direkte Hemmung des C Pools erfolgt, ist die Frequenzabnahme der Atmung nicht ganz so eindeutig, wie es ohne diesen direkten Effekt vorstellbar wäre. Die Exspirationszeit ergibt sich in weiten Bereichen als proportional zur Inspirationszeit. Die Schwelle für den Off-switch-Mechanismus des C - Pools sinkt exponentiell mit dem Abstand von Beginn der Inspiration. Daraus folgt, daß im Verlauf der Inspirationsphase der Off-switch-Mechanismus mit einer immer geringeren vagalen Afferenz herbeigeführt werden kann.
Bei den bisherigen Modellen ist eine Unterscheidung der chemischen Stimulationen in periphere und zentrale Einwirkung nicht erfolgt. Da die chemische Stimulation in der Regel durch Rückatmungsexperimente getestet wurde, kann davon ausgegangen werden, daß die chemische Stimulation vorwiegend zentral einwirkte, da die Oszillationsamplituden durch diese Technik vermindert werden. Der Anteil des peripher bedingten Atemantriebs wurde bei Rückatmungsexperimenten mit 15 % bestimmt (KATSAROS et al (1964)). Das bedeutet, daß die Wirkungen der peripheren Chemorezeptoren in diesen Modellen nicht ausreichend berücksichtigt sind.

Die von uns durchgeführten Untersuchungen werden zeigen, daß eine chemisch bedingte Afferenz über die peripheren Chemorezeptoren nicht durch die Stimulation eines der drei Neuronen - Pools erklärt werden kann, sondern daß eine Stimulation über andere Mechanismen gefordert werden muß.
Die Diskussion wird sich auf dieses Modell beziehen.

1.10. Aufgabenstellung :

Aufgabe der vorliegenden Arbeiten soll die Beantwortung folgender Fragen sein:

1. Sind die natürlichen Oszillationen im arteriellen Blut von Bedeutung für die Atmungsregulation.?
2. Wie beeinflussen diese Oszillationen einzelne Atemzüge.?
3. Gibt es über die Oszillationen eine Verbindung zwischen Herzminutenvolumen (Laufzeit zwischen Lunge und Chemorezeptoren) und der Ventilation.?
4. Unter welchen Bedingungen kann eine Oszillationswirkung sinnvoll an der Atmungsregulation beteiligt sein.?
5. Lassen sich die Beziehungen zwischen Atemzugvolumen und Inspirationszeiten bzw. Exspirationszeiten nach dem Modell von EULER und TRIPPENBACH bestätigen.?

Um diese Fragen zu beantworten, war es notwendig die Meßbedingungen festzulegen unter denen die Wirkung der Oszillationen getestet werden sollten.
Die Ankunftszeit der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus war für die Wirkung der Oszillationen besonders wichtig. Die zeitliche Zuordnung der Oszillationen zum Atemzyklus steht deshalb zu Beginn dieser Arbeit im Vordergrund. Zur Bestimmung des Wirkungszeitraumes der Oszillationen innerhalb des Atemzyklusses mußten folgende Fragen geklärt werden:

1. Von welchem Teil einer Oszillationsperiode geht eine Stimulation auf die Chemorezeptoren aus ? (Kap.3.1.)
2. Wie weit beeinflußt die Periodendauer der Oszillationen die Wirkung auf die Atmung ? (Kap.3.1.4.)
3. Welche Bedeutung hat das Verhältnis der Oszillationsfrequenz zur Atemfrequenz für die Oszillationswirkung? (Kap. 3.2.)

Diese Fragen werden am Anfang behandelt, um die Meßbedingungen für den 2. Teil der Arbeit festzulegen, in dem die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsparameter behandelt wird.

2.1. Verfahren zur Erstellung künstlicher Oszillationen.

2.1.1. Versuchsaufbau.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von arteriellen Oszillationen des pCO_2 und pH auf die Atmung und Kreislauf untersucht.
Hierzu wurden künstliche Oszillationen hergestellt, die in einigen Parametern bestimmt und verändert werden konnten. Mit diesen Oszillationen wurden die Chemorezeptoren der glomera carotica perfundiert.

Der Versuchsaufbau sollte folgende Anforderungen erfüllen :

a. Einstellbarkeit der Oszillationsamplituden.
b. Einstellbarkeit der Oszillationsfrequenz.
c. Einstellbarkeit des mittleren pCO_2 - und pH - Wertes.
d. Meßbarkeit der Oszillationen.
5. Die Oszillationen sollten von Atemsignalen des Versuchstieres geschaltet werden können.

Die Erstellung von periodischen Schwankungen des pCO_2 in der arteria carotis communis war durch eine periodische Mischung von Blut mit verschieden hohem CO_2 Druck möglich. Dabei konnte einerseits das arterielle Blut des Versuchstieres verwendet werden und andererseits konnte ein Teil des Blutes dieses Tieres mit Hilfe eines Gasaustauschers im pCO_2 erhöht werden.

Die Abb. 1 zeigt den Versuchsaufbau.

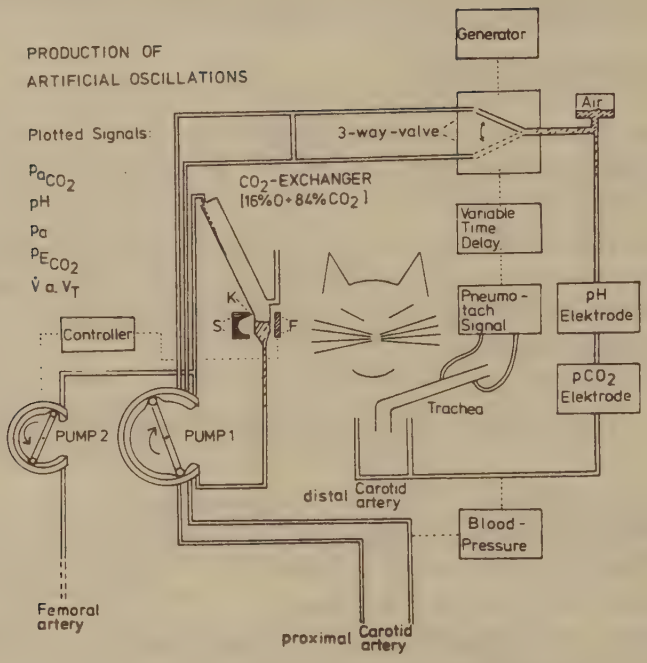


Abb. 1 : Versuchsaufbau zur Erstellung künstlicher Oszillationen.

Wie in der Abb.1 zu sehen ist, wurde das Blut aus der Aorta über die proximalen Stümpfe der arteria carotis communis durch zwei Katheder gefördert. Eine Schlauchpumpe lieferte einen Teil des Blutes zu einem Dreiwegedurchflußschalter ; der andere Teil wurde in einen Gasaustauscher gepumpt. Der dritte eingezeichnete Pumpenkreislauf förderte das Blut aus dem Gasaustauscher ebenfalls zu dem elektrisch ansteuerbaren Dreiwegedurchflußschalter. Von dort wurde das Blut unterschiedlicher Gaszusammensetzung alternierend durch einen gemeinsamen Schlauch zu den Meßsystemen für pCO2 und pH gepumpt. Von den Meßsystemen gelangte es über kurze Schläuche in die beiden peripheren Stümpfe der Arteria carotis communis. Die Zuleitung des Blutgemisches zu den Meßsystemen war thermostatisiert.

Einige Komponenten des Versuchsaufbaus werden im Folgenden beschrieben:

1. pCO2 -Meßsystem.
2. pH -Meßsystem
3. Extrakorporaler Kreislauf mit Pumpe.
4. Gasaustauscher.
5. Dreiwegedurchflußschalter.
6. Meßgrößen und Registriereinrichtungen.

2.1.2. pCO2-Meßsystem.

Ein Verfahren zur schnellen Messung des pCO2-Partialdruckes in Flüssigkeiten war die Voraussetzung für die vorliegende Untersuchung.
Von LUTTMANN, MÜCHENHOFF und LOESCHCKE wurde 1976 ein Verfahren beschrieben, bei dem mit Hilfe einer membranbespannten pH-Elektrode eine schnelle Messung des CO2 Partialdruckes in Flüssigkeiten möglich war. Dieses Verfahren beruht auf einer Methode zur Analyse und Linearisierung von Frequenzgängen. (LUTTMANN, MUECKENHOFF u. PLAAS-LINK 1976).

Um ein solches Meßsystem allerdings im Tierversuch anwenden zu können, mußten folgende Anforderungen erfüllt werden :

a. Geringes Rausch-Signalverhältnis.
b. Reproduzierbare Einstellzeit auf weniger als 1 Sekunde.
c. Langzeitstabilität
d. Keine Querempfindlichkeiten gegenüber Druckschwankungen.
e. Hohe Durchflussmenge (60 ml min^{-1}).

Der Aufbau und die Abschirmmaßnahmen sind an Hand der Abb. 2 zu erkennen.

Abb

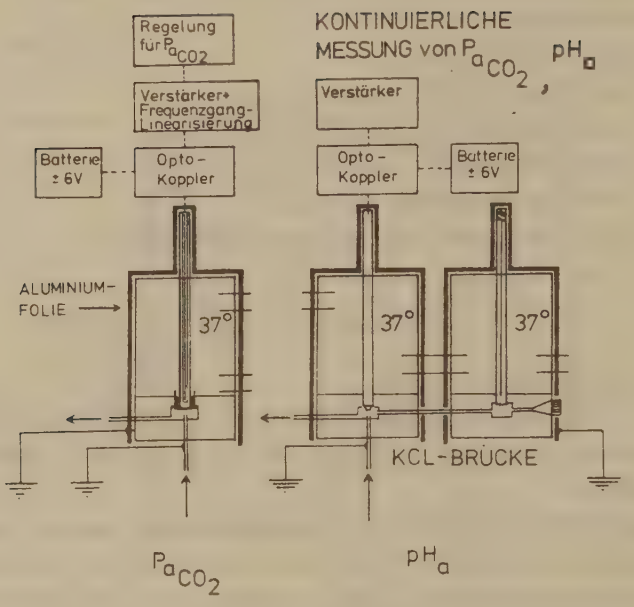


Abb. 2 : Aufbau der Meßsyteme für CO2 und pH-Messungen.

Im linken Teil der Abb. 2 ist die CO2 Meßanordnung zu sehen. Eine pH-Einstabkette befindet sich in einem thermostatisierten Gefäß (310k bzw 37°). Die Elektrode ragt mit ihrer Spitze in eine Meßkammer. Über die pH-empfindliche Oberfläche der Elektrode ist eine Silikonmembran von 25µm Dicke gestülpt, diese wird mit einem Silikonring an den Elektrodenhals gepreßt. Der Silikonring dient gleichzeitig der Abdichtung der Meßkammer gegenüber der Thermostatflüssigkeit. Zwischen Silikonmembran und Elektrode ist ein dünner Streifen Gewebspapier eingelegt, der mit einer 10^{-3} m Na- HCO3- haltigen Ringerlösung getränkt wurde. Dieser Streifen diente als Elektrolytbrücke zwischen einem kleinen Diaphragma (Fritte) der Referenzelektrode und der pH-empfindlichen Glasmembran. Um die Einstellzeit der Elektrode kurz zu halten, war es notwendig die verwendete Ringerlösung durch Unterdruck zu entgasen. Die Elektroden, wie auch die Meßkammern,waren während der Messung durch eine Aluminiumfolie gegen elektrische Störungen abgeschirmt. Die damit zu erzielende Verminderung der elektrischen Störungen war gut. In die Meßkammer leitete ein Metallröhrchen mit einem Innen-

durchmesser von 1 mm die Meßflüssigkeit senkrecht auf die Elektrodenoberfläche. Die Meßflüssigkeit wurde seitlich aus der Meßkammer durch ein Röhrchenmit 2 mm Innendurchmesser herausgeführt. Das Einlaßröhrchen aus Metall (V2A) war geerdet. Ebenfalls geerdet wurde auch das Versuchstier und die Abschirmung. Das Elektrodensignal wurde anfangs galvanisch über einen Optokoppler von anderen Meßsystemen getrennt. Später wurde dieses System gegen Trennverstärker ausgetauscht, da deren Nullpunktsdrift geringer war. Mit Hilfe einer solchen Technik war es möglich, pH- und pCO2 - Messungen am gleichen Tier durchzuführen.

a. Rausch-Signalverhältnis

Um ein Rausch-Signalverhältnis zu bekommen, das es erlaubte, pCO2 0.5 kPa mit einem Rauschanteil von 10% zu messen, wurden alle induktiven oder kapazitiven Einstreuungen elektrischer Geräte weitgehend ausgeschaltet. Die verwendeten pH-Elektroden hatten Innenwiderstände von etwa 10 Ohm und waren deshalb gegen elektrische Einstreuungen besonders empfindlich.
Die wichtigsten Quellen von elektromagnetischen Störfeldern waren ein starker Gleichstrommotor für eine Blutpumpe und ein magnetischer Durchflußschalter, der periodisch geschaltet wurde. Darüberhinaus waren elektrostatische Ladungen auf Silicon-Schläuchen sehr störend.

b. Eichung

Die Eichung der Elektrode erfolgte zum Teil mit Hilfe von 2 äquilibrierten Pufferlösungen. Diese Lösung wurde bei 37 über 2-3 Stunden mit einem Gasgemisch von 97% Luft und 3% CO2 bzw. einem Gasgemisch von 92% Luft bei einem Anteil von 8% CO2 durchsprudelt. Dieses Verfahren erlaubte es auch, gleichzeitig die Einstellung der Frequenzganglinearisierung für das Meßsystem vorzunehmen. Auf die genaue Strategie des Abgleichs der Linearisierungschaltung soll hier nicht näher eingegangen werden. Lediglich der Eichvorgang soll kurz beschrieben werden.

Abgleichung der Einstellzeit:

Zuerst wurde mit Hilfe einer 50 ml Spritze, die einen Wärmemantel hatte, eine der äquilibrierten Flüssigkeiten in die Meßkammer der Elektrode gespritzt. Dann wurde mit Hilfe einer anderen Spritze, ohne daß Luft in das Meßsystem gelangen konnte, die zweite Aquilibrierungsflüssigkeit nachgedrückt. Mit Hilfe dieses Vorgehens sollte eine sprungförmige Änderung des CO2-Druckes vor der Elektrodenmembran erzeugt werden. Bei der Anpassung der Linearisierungsschaltung galt es, eine solche Sprungfunktion im elektrischen Ausgangssignal möglichst verzerrungsfrei zu reproduzieren. Die 90% Antwortzeit der Elektrode konnte auf weniger als 1 s vermindert werden.
Die 90% Antwortzeit der Elektrode ohne Frequenzgangkompensation lag bei 15 s unter Verwendung von Kohlensäureanhydratase in der Ringerlösung unter der Membran.
Es stellte sich heraus, daß eine Einstellung des Frequenzganges der CO2 Meßanordnung lediglich monatlich wiederholt werden mußte. Allerdings war es notwendig eine erneute Anpassung durchzuführen, wenn die Einstabmeßkette ausgetauscht wurde. Die Eichung der Absolutwerte mußte dagegen etwa alle 2 Stunden wiederholt werden. Diese Eichung konnte während des Experimentes erfolgen, da der Blutkreislauf an den Meßsystemen vorbei geführt werden konnte.

c. Langzeitstabilität

Bei unzureichender Dichtung konnte bei hohen Drücken Blut in die bicarbonathaltige Ringerlösung gelangen und dort Empfindlichkeits- oder Absolutwertveränderungen verursachen.
Bei abgedichteter Silikonmembran erreichte die Elektrode eine Stabilität von besser als 0.2 kPa/Std..
Die Elektrode wurde neu bespannt, wenn die Eichung um mehr als 0.5 kP verändert war. Die Richtung der Drift war ohne Ausnahme eine Verminderung der Signalspannung bei in der Regel erhaltener Empfindlichkeit. Für ein neues Experiment wurde grundsätzlich eine neue Bespannung der Elektrode durchgeführt.

d. Querempfindlichkeit gegenüber Druckschwankungen.

Die Druckunempfindlichkeit der pCO2-Elektroden war bei der Messung arterieller pCO2-Oszillationen eine Voraussetzung für die vorliegende Untersuchung. Da Blutgasoszillationen Atemfrequenz haben und der Blutdruck ebenfalls mit der Atmung schwankt, würde eine solche Querempfindlichkeit sehr stören.

Die Abb. 3 demonstriert die Unempfindlichkeit der Meßanordnung gegenüber Druckschwankungen.

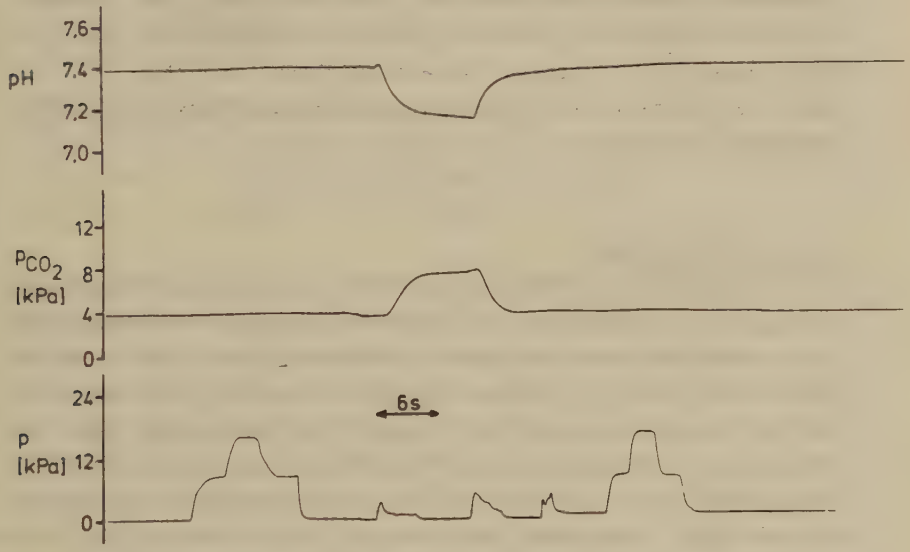


Abb. 3 : Untersuchung der Querempfindlichkeit für Druckschwankungen der pCO2 und PH-Elektroden.

Die mittlere Registrierung zeigt die pCO2-Messung. Die obere Registrierung zeigt die parallel erfolgte pH-Messung der Eichlösungen. Die untere Registrierung gibt die, in dem geschlossenen Schlauchsystem der Meßkammern und Pufferlösungen gleichzeitig erzeugten Druckveränderungen an. In der Mitte der Abb. wurde eine Flüssigkeit mit geändertem pCO2 und pH-Wert in die Meßsysteme gedrückt, um die Meßempfindlichkeit der Anordnung zu zeigen.

Die Veränderungen des Druckes wurden nicht von Veränderungen

des pCO2 oder pH-Wertes begleitet. Die kleinen Druckspitzen in der Mitte der Abb. 3 sind auf den Flüssigkeitsaustausch zurückzuführen.
Diese Unempfindlichkeit gegenüber Druckschwankungen war nur zu erreichen, wenn die verwendete Ringerlösung vor der Bespannung der Elektrode entgast wurde.

e. Durchströmungsmenge:
Für die Messung der Blutgasoszillationen war es notwendig, einen Durchfluss von mehr als 60 ml Blut $min.^{-1}$ in den Meßsystemen aufrechtzuerhalten und senkrecht auf die Meßoberfläche zu führen. Die dadurch bedingte turbulente Strömung vor der Meßmembran, zerstörte die austauscharme Schicht, die sich sonst als zeitverzögerndes, zusätzliche Diffusionshindernis bemerkbar machte.

2.1.3 pH-Meßsystem.
Die pH-Messungen wurden mit Hilfe einer Zweistabmeßkette durchgeführt. Siehe Abb. 2, rechter Teil. Die Referenzelektode und die Meßelektrode waren thermostatisiert. Die Meßelektrode war mit der Spitze in eine kleine Meßkammer versenkt, die ein Volumen von etwa $1mm^3$ hatte. Die Zuführung der Meßflüssigkeit erfolgte über eine Metallkanüle direkt auf die pH-empfindliche Oberfläche der Elektrode. Die Referenzelektrode war mit einem etwa 8 cm langen, mit KCL-Lösung gefüllten Polyäthylenschlauch von 0.2 mm Innendurchmesser mit der Meßflüssigkeit verbunden. Diese Anordnung war besonders vorteilhaft, wenn Blut diese Schlauchverbindung verschlossen hatte und ein einfacher Austausch des kleinen Schlauches notwendig war. Durch das sehr kleine Volumen des Schlauches konnten die Schädigungen des Versuchstieres durch KCL-Verluste aus dem Schlauch vermieden werden.
Als Meßverstärker wurden Trennverstärker benutzt, die auch bei der CO2 Messung Verwendung fanden. Die mit dieser Technik hergestellte und benutzte pH-Elektrode war sehr stabil und störungsfrei. Die Meßgenauigkeit lag bei 10^{-2} pH Einheiten. Das Auflösungsvermögen lag bei 10^{-4} pH Einheiten. Die Langzeit-

stabilität war in der Regel besser als 0.01 pH- Einheiten pro Std.
Entscheidend für die Messungen im arteriellen Blut war auch hier die Unempfindlichkeit gegenüber Druckschwankungen. Siehe Abb. 3.

Die Einstellzeit einer solchen Elektrode war von der Durchströmungsmenge abängig. Diese betrug bei einer Durchströmungsmenge von 60 ml min^{-1} weniger als 200 ms für eine Einstellung auf 9o% des Endwertes. Die Elektroden wurden mit Sörensen Puffern von pH 6.960 und pH 7.367 bei 31o K geeicht.

2.1.4. Extrakorporaler Kreislauf.

Die Verwendung eines extrakorporalen, arteriellen Kreislaufs erforderte einigen methodischen Aufwand. Auch hier mußten bestimmte Anforderungen erfüllt werden :

a. Die Verwendung von inerten Materialien, wie Glas, rostfreiem Stahl und Silikon oder Polyäthylen.
b. Die Volumina mußten klein gehalten werden, um die Verdünnung des Blutes des Versuchstieres mit Blutersatzmitteln gering zu halten.
c. Das System mußte druckstabil sein, um Druckspitzen von 24 kPa zu tolerieren.
d. Das in die Katze zurückfließende Blut mußte frei von Blutgerinnseln und Gasblasen sein.

Alle genannten Bedingungen waren schwer innerhalb eines Experimentes sicherzustellen. Aus diesem Grunde führte bei einer Reihe von Experimenten eine der folgenden Gründe zum vorzeitigen Versuchsabruch:
1. Koagulationsthromben.
2. Luftembolien.
3. Verschiebung des Blutvolumens mit einsetzendem hypovolämischem oder cardiogenem Schock.

Wie in der Abb. 1 dargestellt, wurden die beiden zuführenden Schlauchsysteme zum Durchflußschalter verbunden. Diese Konstruktion war vorteilhaft, da andernfalls die kontinuierlich fördernde Pumpe in jeweils dem Schlauchsystem, das nicht vom Durchflußschalter geöffnet wurde, den Druck so stark erhöhte, daß dies in langen Schaltintervallen zu Schlauchzerreißungen führte. Zusätzlich konnte mit der Anordnung verhindert werden, daß periodische Druckänderungen die peripheren Chemorezeptoren beeinflußten. Die Stimulation der Chemorezeptoren durch Druckänderungen war dadurch sicher vermieden. Die Verbindung der beiden Schlauchsysteme erbrachte eine Verminderung der Oszillationsamplituden mit sich. Die Verwendung eines solchen durchströmten Schlauches war vorteilhaft gegenüber anderen Möglichkeiten des Druckausgleiches, da keine Blutgerinnung mit Verstopfungs- oder Thrombosegefahr geschehen konnte.

2.1.5 Kreislaufpumpe.

Die verwendete Pumpe war eine Blutpumpe für Herz-Lungenmaschinen, die nach dem Prinzip einer peristaltisch arbeitenden Schlauchpumpe arbeitete. Die Pumpe wurde so umgebaut, daß anstelle eines einzigen Schlauches mit 1 cm Durchmesser, drei Schläuche mit einem Durchmesser von 2 mm eingebaut wurden. Der Vorteil bestand in der fast identischen Fördermenge jedes der drei Schlauchsysteme. Die Notwendigkeit dazu ergibt sich aus dem Versuchsaufbau in Abb.1.
Die Occlusion der Pumpe wurde sorgfältig eingestellt, so daß einerseits gerade eine Abdichtung der Schläuche erfolgte, andererseits das Ausmaß der pumpenbedingten Erythrozytenzerstörungen klein gehalten wurde.

2.1.6. Gasaustauscher.

Der Gasaustauscher bestand aus einem transparenten Schlauch von 30 cm Länge und einem Innendurchmesser von 2 cm. Der Schlauch wurde in leichter Neigung zur Vertikalen aufgehängt. In die obere Öffnung wurde das Blut von der Pumpe mit einem Schlauch eingeleitet. Aus dem unteren Ende wurde dann die gleiche Menge Blut über die Blutpumpe dem Schalter zugeführt. Siehe Abb. 1. Entgegengesetzt zu dieser Blutströmung in dem

Gasaustauscher wurde von unten in den Schlauch des Austauschers ein Gasgemisch eingelassen. Die Gaszusammensetzung konnte variiert werden ; betrug aber in der Regel 16 % O2 in 84 % CO2. Da das arterielle Blut ebenfalls einen pO2 von 16% bzw. 13.5 kPa hat, wurde der pO2 des Perfusionsblutes nicht wesentlich beeinflusst. Die ausgetauschte Gasmenge konnte einfach verändert werden, indem der Schlauch, der das Blut zuführte, tiefer bzw. höher in den Schlauch des Gasaustauschers geschoben wurde. Dadurch wurde die Kontaktzeit des Blutes mit dem Gas kürzer bzw. länger.

Ein großes Problem war die Regelung des Blutvolumens der Katze und des extrakorporalen Kreislaufs. Da mit einem halboffenen System gearbeitet wurde, mußte über eine Regelung der Zustrom und Abstrom des Gasaustauscher identisch gehalten werden. Wenn diese Bedingen nicht erfüllt war, schwankte der Blutdruck des Versuchstieres, bzw. kam es zu einer Entleerung des Gasaustauschers mit der Gefahr einer Luftembolie.

Das Volumen des Gasaustauschers solte nicht größer als 10 ml sein, da zu Beginn des Experimentes das Volumen des extrakorporalen Kreislaufs mit Blutersatzmittel aufgefüllt werden mußte. Bei einer durchschnittlichen Durchflußmenge von 60 ml pro Min., wurde das Blut bis zu sechsmal in der Min. ausgetauscht. Dadurch führten schon kleine Veränderungen des Zu- bzw. Abstromes im Gasaustauscher zu Problemen, wie Luftembolie oder hypovolämischem Schock.

Erschwerend kam hinzu, daß die Pumpenleistung der einzelnen Förderkreisläufe vom Eingangsdruck (Vordruck) und damit vom Blutdruck abhängig waren. Da eine Verschiebung des Blutvolumens um einige ml sofort auch zu Blutdruckschwankungen führte, war die Aufmerksamkeit des Experimentators häufig ausschließlich auf die Steuerung der Zu- und Ausfuhr des Gasaustauschers gerichtet. Zu Erleichterung der Regelung wurde ein Regelsystem entwickelt (Abb.1), das teilweise Entlastung bot. Ein Fotoelement (F) änderte in Abhängigkeit von der Lichtmenge des Strahlers (S) seinen Widerstand. Wurde der Widerstand größer als bei halber Abdeckung des Fotoelements (F), d.h. liegt der Blutspiegel höher als der Punkt (K), so erhöht ein Gleichstrommotor die Drehzahl der Blutpumpe (2). Diese pumpt Blut aus dem Zustrom des Gasaustauschers in die Arteria femoralis.

2.1.7. Magnetischer Durchflußschalter.

Der elektrisch ansteuerbare Dreiwegedurchflußschalter war ein zentrales Bauteil der beschriebenen Versuchsanordnung.
Verwendet wurde ein Magnetventil, wie es zur Steuerung der Ölzufuhr bei Ölheizungsanlagen benutzt wird. Diese Magnetventile arbeiten über eine Induktionsspule, die einen Magnetkern bewegt. Dieser Magnetkern öffnet oder schließt eine Bohröffnung, durch die eine Flüssigkeit fließen kann. Entscheidend für die Verwendbarkeit dieser Ventile war, daß die Schädigung des Blutes z.B. durch Hämolyse bzw. Verschlüsse durch Koagulationsthromben gering blieben. Die Vermeidung der Hämolyse wurde durch zwei Maßnahmen erreicht: a. Die nicht aus rostfreiem Stahl bestehenden Teile wurden durch solche ersetzt.
b. Die Geometrie der Anordnung wurde so verändert, daß die Zerstörung der Erytrozyten nur ein geringes Ausmaß erreichte.
Die Abb. 4 zeigt einen Magnetschalter mit den entsprechenden Veränderungen.

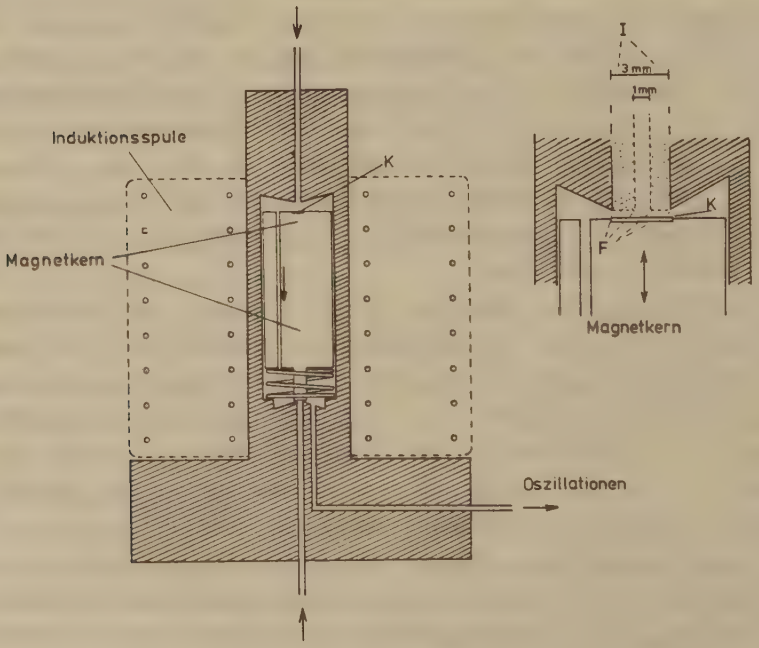


Abb. 4: Querschnitt des Magnetschalters mit Induktionsspule und Magnetkern. Rechts oben ist eine der beiden Dichtungen vergrößert gezeichnet.

Der Ort, an dem die größte Schädigung der Blutzellen auftrat, war die Kontaktfläche zwischen Magnetkern und Bohröffnung (K). Jeder Verschluß dieser Öffnung führte zur Zerstörung von Zellen, die sich im Bereich (F) befanden. Da in einem Experiment das Blut bis zu 20000 mal diesem Schaltvorgang unterlag, war an dieser Stelle eine Minimierung der Schäden notwendig. Die kegelförmige Auflage des Magnetkerns sicherte eine komplette Abdichtung. Um die Kontaktfläche zu verkleinern, wurde die Innenbohrung (I) so groß gebohrt, daß lediglich ein schmaler Rand übrig blieb, der gegen die Kerndichtung (K) gepreßt wurde.
Durch eine Änderung der Geometrie der Kammern wurde vermieden, daß "tote Ecken " ohne ausreichende Strömung enstanden. Dies war wichtig, um einerseits die geschilderten Koagulationsthromben zu vermeiden und andererseits eine blasenfreie Flüssigkeitsfüllung des Systems zu ermöglichen .

2.2 Meßgrößen und Registriereinrichtungen.

Folgende Größen wurden im Zusammenhang mit den Experimenten gemessen.

Echtzeitmessungen :

1. Arterieller pH
2. Arterieller pCO2
3. Arterieller Blutdruck
4. pCO2 der Atemgase
5. pO2 der Atemgase (nur in einigen Experimenten)
6. Atemstromstärke

Einzelbestimmungen

9. Luftdruck
10. Temperatur des Versuchstieres
11. Stromstärkemessungen in der Arteria carotis communis bei Verwendung der Blutpumpe im extrakorporalen Kreislauf
12. Hämatokrit
13. Gewicht und Geschlecht des Versuchstieres

Aus den Messungen wurden folgende Werte ermittelt:

12. Atemzugvolumen
14. Atemfrequenz
15. Ventilation
16. Zirkulationszeit zwischen Lunge und peripherem Chemorezeptor
17. Phasenlage der Oszillationen zum Atemzyklus.
18. Herzfrequenz

Arterieller pCO2:

Der pCO2-Wert wurde sowohl auf einem Sechskanalschreiber, als auch als FM-Signal auf einem Tonband aufgezeichnet. Das Minimum oder Maximum des periodisch schwankenden Signals wurde zur Berechnung der Phasenlage benutzt. Das Meßverfahren und die Eichung wird im Kapitel 2.1.2. beschrieben .

Angaben bei : 310 K
in : kPa oder Torr.

Arterieller pH.

Die pH - Messungen wurden bei den gleichen Bedingungen wie die pCO2 Messungen durchgeführt.

Angaben bei : 310 K

Arterieller Blutdruck:

Die Messung des Blutdrucks erfolgte mit einem Statham - Druckaufnehmer in der arteria femoralis. Die Messungen wurden auf dem Schreiber und teilweise auch auf dem Tonband aufgezeichnet. In einigen Experimenten wurde die Herzfrequenz ermittelt.

Angaben in : kPa

pCO2-Messung der Atemgase:

Die Messung des pCO2 erfolgte mit Hilfe eines Ultrarotabsorbtionsspektrometers. Der Druck in der Meßkammer betrug etwa 200 Torr. Die aus der Trachea der Katze entnommene Gasmenge war auf 30 ml min^{-1} beschränkt. Die Eichung des Systems erfolgte mit 3 Gasgemischen: a. Luft (0% CO2) . b. 4% CO2 in Luft . c. 8%CO2 in Luft.

Die Eichgase waren bis auf die reine Luft wasserdampfgesättigt.

Angaben in : kPa

Atemstromstärke:

Die Messung der Atemstromstärke erfolgte mit Hilfe eines Staurohres von 5 mm Durchmesser,das in die freigelegte Trachea des Versuchstieres eingelegt war.

Die Druckmessung an beiden Seiten des Staurohres, mit Hilfe eines Differenzdruckaufnehmers erbrachte ein Maß für die Richtung und Stärke der Stromstärke in dem Staurohr.

Das so gewonnene Pneumotachogrammsignal wurde auf verschiedene Weise weiterverarbeitet.

1. Die Nulldurchgänge des elektrischen Signals wurden benutzt,um Normpulse für die Triggerung von Oszillationen erhalten.
2. Die Normpulse, die beim Nulldurchgang erzeugt wurden und den Wechsel von der Inspiration zur Exspiration signalisierten, wurden zur Berechnung der Inspirations - bzw der Exspirationsdauer verwendet.
3. Die elektrische Integration des Pneumotachogramms ergab das Atemzugvolumen . Die Eichung erfolgte mit einer 50 ml Spritze und Raumluft. Die Meßbedingungen waren für In- und Exspiration unterschiedlich, wie im folgenden erläutert wird.

Die Einatmungsvolumina wurden bei Zimmertemperatur und unbekannter Wasserdampfsättigung geeicht und gemessen. Für die Ausatemvolumina galten dagegen " BTPS" Bedingungen.

Durch eine Heizung des Staurohres wurde die Luft auf eine von

der Stromstärke abhängige Temperatur erwärmt. Die tatsächliche Temperatur der Einatmungsluft war damit unbekannt und konnte maximal bei der Temperatur des erhitzten Staurohres von 45° liegen. Der Messfehler gegenüber BTPS Bedingungen war wahr , scheinlich aber gering.

Inspirationsluft Angaben bei : 30-40°, PB
in : ml
Exspirationsluft Angaben bei : 37 °, PB
in : ml

Stromstärkemessungen in der arteria carotis communis:
Die Stromstärkemessung in der arteria carotis communis wurde mit Hilfe einer Stoppuhr und einem Meßzylinder durchgeführt . Aus dem caudalen Stumpf der arteria carotis communis wurde mit Hilfe der Blutpumpe das Blutvolumen pro Zeiteinheit bestimmt, das von der Pumpe in den Meßzylinder gefördert wurde .

Angaben in : ml $min.^{-1}$

Hämatokrit:
Die Messung des Hämatokrits wurde nach Zentrifugieren einer mit arteriellem Blut gefüllten Glaskapillare durchgeführt.

Angaben in : %

Gewicht der Tiere:
Das Gewicht der verwendeten Katzen lag zwischen 3,5 und 6.0 kg. Dieses für Katzen sehr hohe Gewicht war aus zwei Gründen notwendig: Einmal war eine ausreichende Stromstärke in der arteria carotis für die pH-und pCO_2 Messung zu garantieren . Andererseits wurde der Hämatokrit der Tiere durch die Zumischung des Blutersatzmittels im extrakorporalen Kreislauf nicht so stark vermindert, wenn die Tiere groß waren. Die verwendeten Tiere waren aus diesem Grunde zum größten Teil männlichen Geschlechts.

2.3. Experimentelle Durchführung.

2.3.1. Narkose.

Die Versuchstiere wurden mit Chloralose-Urethan narkotisiert . Die Dosierung der Narkose wurde sehr individuell durchgeführt Durchschnittlich sind 30 mg kg^{-1} a-gluco-Chloralose und 160 mg kg^{-1} Urethan gegeben worden.

Es stellte sich erwartungsgemäß heraus, daß die Wirkung von Oszillationen stark von der Tiefe der Narkose abhängig war. Das anzustrebende Stadium der Narkose kann beschrieben werden als:

1. Analgesie, die gerade Operationstoleranz erzielt . 2. Bewußtlosigkeit, um Willkürbewegungen zu vermeiden . 3. Erhaltene Corneal- und Barthaarreflexe, dabei war es sogar vorteilhaft, wenn eine gewisse Reflexsteigerung vorlag.

Die Güte der Narkose ließ sich auch gut mit akustischen Reizen bzw. Klopfen an den Op-Tisch kontrollieren. Wenn mit einer solchen Methode kurze Muskelzuckungen provoziert werden konnten, dann war in der Regel eine hohe CO_2 Empfindlichkeit gegeben.

Eine zu leichte Narkose wurde sowohl wegen der Schmerzreaktion, als auch wegen der unauswertbaren, unregelmäßigen Atmung vermieden.

Bei künstlicher Beatmung wurde zusätzlich Flaxedil (1,2,3, Tri(ßtriäthylamonium äthoxyl) benzoltrijodid) gegeben. Die Dosierung lag bei 0.001 - 0.003 ml kg^{-1} Körpergewicht und wurde ebenfalls individuell dosiert.

2.3.2. Blutgerinnung.

Nach Ablauf aller chirurgischen Maßnahmen wurden dem Versuchstier gerinnungshemmende Pharmaka injiziert, um eine Thrombenbildung in den Meßsystemen und Schläuchen des extrakorporalen Kreislaufs zu vermeiden. Verwendet wurde das Heparinderivat VETREN. Die Dosierung lag bei 100 IE je 1,6 kg^{-1} Körpergegewicht. Nach jeweils einer Stunde wurde 100 IE nachgegeben. 100 IE entsprechen etwa 1,25 mg der gereinigten Substanz. Mit Vetrenlösung wurden auch die Schlauchsysteme und die Meßsysteme durchspült.

2.3.3. Blutersatzmittel.

Als Blutersatzmittel wurde eine 6% Polyglucoselösung in 0.9 % NaCl-Lösung verwendet (Macrodex). Die Dosierung richtete sich nach dem zentralen Venendruck.

2.3.4. Versuchsablauf.

Nach der Durchführung der Narkose wurden folgende Katheter gelegt :

2 Katheter in die Arteriae femorales.
2 Katheter in die Venae femorales.
2 Katheter in die Aorta .
2 Katheter, die über den distalen Stumpf der Arteria carotis communis zur Bifurkation derselben führte.

Zu weiteren operativen Maßnahmen gehörte das Einlegen einer Trachealkanüle und das Anschließen einer oralen oder rektalen Temperatursonde.

Der Versuchsablauf war vom Versuchsziel abhängig. In fast allen Versuchen wurde eine Durchtrennung der Aortennerven durchgeführt. Eine Präparation der Sinusnerven wurde nur in einigen Experimenten vorgenommen.

In 4 Experimenten wurde untersucht, ob Oszillationswirkungen nach Durchschneidung des Sinusnerven noch zu sehen waren.

Das Anschließen des extrakorporalen Kreislaufs erfolgte schrittweise, um eine kontinuierliche arterielle Versorgung des Kopfes der Katze zu sichern.

Eine Unterbrechung der arteriellen Durchblutung des Kopfes war an Blutdruckänderungen leicht zu erkennen. Die Perfusion des Kopfes über die beiden arteriae carotis communes wurde mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs so eingestellt, daß etwa der gleiche Systemblutdruck in der Arteria femoralis gemessen wurde, wie bei natürlicher Durchblutung vorher. Durch Änderung der Blutpumpengeschwindigkeit konnte der Blutdruck in bestimmten Grenzen variiert werden. Aus der Abb. 1 ist die Gegenregulation der Katze bei einer Erhöhung des Drucks am Pressorezeptor gut zu erkennen. Eine Erhöhung der Pumpengeschwindigkeit führte zu einer reflektorischen Blutdrucksenkung in der Aorta.

2.4. Verfahren zur Veränderung der Ankunftszeit der Oszillationen am Chemorezeptor.

Es wurden zwei verschiedene Verfahren verwendet, um die Ankunftszeit der Oszillationen zu verändern:

1. Ein Frequenzgenerator schaltete den oszillationserzeugenden Magnetschalter.(open loop)
2. Der Magnetschalter wurde durch einen vom Pneumotachogramm der Katze gesteuerten Trigger geschaltet. (Closed loop)

Zu 1. In diesem Verfahren wurde die Frequenz der Rechteckimpulse des Generators so gewählt, daß diese etwas größer oder kleiner waren, als die Atmungsfrequenz des Versuchstieres. Durch diese Frequenzdifferenz kam es zu einer kontinuierlichen Phasenverschiebung zwischen den Oszillationen und dem Atemzyclus der Katze. Diese kontinuierliche Phasenverschiebung bewirkte eine periodische Wiederholung bestimmter definierter Phasenbeziehungen, wenn die Phasenverschiebung 360° überschritten hatte.

Die Frequenz eines solchen 360° Phasendurchlaufs wird durch folgende einfache Formel beschrieben .

$f_{Phas.} = f_{(Osc)} - f_{(Resp)}$ oder $f_{Phas.} = f_{(Resp)} - f_{(Osc)}$

$f_{Phas.}$ bei $f_{(Osc)} > f_{(Resp)}$ bei $f_{(Resp)} < f_{(Osc)}$

Hierbei ist $f_{Phas.}$ die Schwebungsfrequenz, d.h. die Anzahl der 360^{o} Phasendurchgänge pro Zeiteinheit.

$f_{(Osc)}$ = Frequenz der Oszillation

$f_{(Resp)}$ = Frequenz der Atmung

Zu 2.(closed loop).

In diesem Verfahren wurden die Oszillationen durch Signale des Pneumotachogramms geschaltet. Dabei wurden die Nulldurchgänge der Atemstromstärke benutzt,um Triggerimpulse für den oszillationserzeugenden Magnetschalter zu erzeugen. Um die Ankunftszeit der Oszillationen am Chemorezeptor zu ändern, wurde das aus dem Pneumotachogramm erzeugte Triggersignal elektronisch verzögert.

Unter der Voraussetzung, daß Oszillationen je nach Phasenlage unterschiedliche Wirkung auf das Atemzugvolumen und Atemfrequenz ausüben, sind folgende prinzipielle Unterschiede der beiden Verfahren, festzustellen:

1. In dem ersten Verfahren wurde die Oszillationsfrequenz durch den Generator festgelegt und war unabhängig von der Atmung des Versuchstieres. Es fand also keine Rückkopplung statt. (open loop system)
Allerdings änderte die kontinuierliche Phasenverschiebung fortwährend die Ventilation . Die damit zu erwartende Änderung des mittleren pCO2 mußte zu einer Änderung des mittleren pCO2 der Oszillationen führen . Da aber ein Phasendurchlauf von 360° nach 5 - 10 Atemzügen (einem Zyclus)wieder zu den gleichen Phasenbeziehungen mit wiederum den gleichen Atemzugvolumina führte (Abb. 16), war diese Rückkopplung ausgeschaltet. Dies kann als Vorteil der Anordnung angesehen werden, da eine Untersuchung der Oszillationswirkung bei konstantem mittlerem pCO2 durchgeführt werden konnte . Dies war möglich, obwohl während eines Phasendurchlaufs Ventilationsänderungen bis 80 % vorkamen. Das extrakorporale Kreislaufsystem filterte die PCO2-Änderungen ausreichend weg und lieferte Blut mit einem pCO2, das der mittleren Ventilation über einem Phasendurchlauf entsprach.

2. Das Verfahren 2 war dagegen mehr eine Simulation der natürlicherweise vorkommenden Wirkungs- und Rückkopplungsverhältnisse. Natürliche Oszillationen sind ebenfalls von der Atmung ausgelöst (getriggert) und kommen über eine veränderliche Verzögerungsstrecke am Wirkungsort (glomus caroticum) an. Die Verzögerungsstrecke ist die Strecke Lunge-Chemorezeptor, deren Zeitbedarf durch die Herz-Kreislaufparameter beeinflußt wird. Diese Verzögerungsstrecke wurde in dem Verfahren 2 durch die konstante Zeit, die das Blut vom oszillationserzeugenden Schalter bis zum Chemorezeptor fließt, simuliert und konnte außerdem durch eine elektrische Verzögerung des Triggersignales verlängert werden.

Eine Änderung der Kreislaufzeit auf der Strecke zwischen Lunge und Chemorezeptor (glomus caroticum), oder der verwendeten elektrischen Verzögerung, bewirkte eine geänderte Ankunftszeit der Oszillationen, bezogen auf den Atemzyklus. Die Oszillation selbst wirkt, wie noch beschrieben wird, auf die Atemfrequenz, also die Periodendauer eines Atemzuges ein. Dadurch wird natürlich auch die Periodendauer einer getriggerten Oszillation beeinflußt, und dies wird wiederum die Phasenlage dieser Oszillationen zum Atemzyklus bestimmen und wirkt somit selbst wieder auf die Periodendauer des nächsten Atemzuges ein .
Das Resultat dieser sehr interessanten Phasenbeziehung wird im Kapitel 4 noch eingehend beschrieben werden. Die Änderung der Ventilation mit der dadurch bedingten Veränderung des mittleren arterielien pCO2 wird zu einem Anstieg des mittleren pCO2 der Oszillationen führen. Das extrakorporale Blutvolumen gibt in den hier vorzustellenden Experimenten die Änderung des mittleren pCO2 dagegen nur verzögert weiter. Da die Ventilation bei diesem Verfahren längere Zeit verändert bleibt, wird auch eine Beeinflussung des mittleren pCO2 der Oszillationen erfolgen.
Auf Grund der geschilderten Rückkopplungsverhältnisse wird dieses Verfahren als " closed loop " System bezeichnet.

3. Ergebnisse.

3.1. Zuordnung des Signalverlaufes der Oszillationen zu deren Wirkungen auf die Atmung.

3.1.1. Methodische Überlegungen.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, wie pCO2 Oszillationen im arteriellen Blut auf die Atmung wirken und welche Bedeutung dies für die Atmungsregulation hat.
Die Wirkung dieser Oszillationen ist auf die peripheren Chemorezeptoren beschränkt. (siehe Einleitung). In der vorliegenden Arbeit wurden die Aortennerven durchtrennt, so daß die Wirkung der Oszillationen nur auf die glomera carotica einwirkten. Es kann davon ausgegangen werden, daß vor allem von den pCO2-Oszillationen eine Stimulation über die Sinusnerven auf die Atemzentren ausgeht und daß die Wirkung der korresponierenden pH-Oszillationen weniger wichtig ist.(Siehe Einleitung)
Die Wirkung von zyklischer, elektrischer Reizung der Sinusnerven auf die Atmung ist von HOWARD et al (1969), ELDRIDGE (1972,1976,1978) und MAREK (1978,1979) beschrieben worden. (siehe auch Einleitung). Dabei stellte sich heraus, daß der Zeitpunkt (Phasenlage) der kurzen (0.5 s) Stimulationen des Sinusnerven bezogen auf den Atemzyklus, für die Wirkung auf die Atmung von entscheidender Bedeutung war. Eine Reizung in der Inspirationsperiode hatte fast ausschließlich Einfluß auf die Inspirationszeit und das Atemzugvolumen bzw. die Phrenicusaktivität. Die Exspirationszeit wurde zwar ebenfalls geändert, aber möglicherweise indirekt über die Veränderung des Atemzugvolumens. Bei einer Stimulation während der Exspirationperiode wurde die Inspirationszeit und die folgenden Atemzugvolumina nicht oder nur sehr wenig beeinflußt, während die Exspirationszeit massiv geändert wurde. Es kann also davon ausgegangen werden, daß Stimulationen über die Sinusnerven nur in der Atemphase wirksam werden, in der sie auch stattfinden.

Auch bei der in dieser Arbeit untersuchten Wirkung von pCO2-Oszillationen, kann von einer Stimulation der Atemzentren über die Sinusnerven ausgegangen werden. Es ist allerdings schwierig eine zeitliche Zuordnung dieser Signale zum Atemzyklus vorzunehmen. Das hat folgende Gründe:

1. Die Blutgasoszillationen sind kontinuierlich und haben keinen Beginn und kein Ende, sondern nur jeweils ein Minimum, ein Maximum und eine Steilheit des Signalverlaufes, die über die Periode schwankt.
2. Die Oszillationen wirken über einen Rezeptor, dessen Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist und dessen Übertragungseigenschaften von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden.

Der Quotient der Reizlatenz zur Dauer des Atemzyklusses in den der Reiz fällt, wird bei den elektrischen Reizungen des Sinusnerven als Phasenlage bezeichnet. Die Definition der Phasenlage für pCO_2-Oszillationen ist nicht so einfach und setzt einige Erkenntnisse über die Wirkung von Oszillationen voraus. Um eine zeitliche Zuordnung der Oszillationen zu ermöglichen, soll zuerst untersucht werden, ob die einzelnen Oszillationsperioden einen Wirkungsbeginn (Stimulationsbeginn) haben.
Um einen Stimulationsbeginn zu bestimmen, müssen drei Fragen beantwortet werden.:

a. Wo wirken Oszillationen auf die Atmung?
b. Wann, d.h. mit welcher Verzögerung ist eine Oszillationswirkung nach Applikation am Chemorezeptor feststellbar?
c. Welcher Teil der Periode einer Oszillation wirkt als Stimulation auf die Chemorezeptoren?

a. Der Wirkungsort.

Nach übereinstimmender Meinung kann der Ort der Beeinflussung der Atmung durch periphere Afferenzen im Bereich der Medulla oblongata entlang des nucleus ambiguus und des nucleus tractus solitarius (NTS) angenommen werden. (BATSEL 1964, BAUMGARTEN et al 1960, HABER et al 1957, MERILL et al 1970, COHEN et al 1959, JOHN 1979, LIPSKY et al 1977.)
Von ELDRIGDE (1974) und MAREK (1979) wurde gezeigt, daß nach einer Stimulation des Sinusnerven inspiratorische Effekte nach 25 - 30 ms und exspiratorische Effekte nach 100 ms im Signal des nervus phrenicus auftauchen. Aus diesem Grunde ist es für eine Zeitbestimmung nicht entscheidend, wo genau die Afferenzen über den Sinusnerv die atmungsaktiven Neurone erreichen und beeinflussen, da eine Atmungsantwort nach spätestens 30 ms in der Inspiration erfolgt ist.

b. Verzögerungszeit der Oszillationen.

Die Beantwortung der Frage b hängt wesentlich davon ab, über welches Meßsignal die Wirkung von Oszillationen bestimmt wird.

1. Am afferenten Sinusnerven der peripheren Chemorezeptoren des glomus caroticum kann die oszillationsbedingte Änderung der Entladungsrate bestimmt werden.

2. Es kann auch die Beeinflussung der Aktivität des nervus phrenicus als Signal für das Eintreffen einer Erregung von den Chemorezeptoren gewertet werden.
Dabei ist durch verschiedene Autoren bekannt, daß die Latenz bei einer Stimulation des Sinusnerven bis zum Auftreten des Signals im nervus phrenicus nur 25 - 30 ms beträgt. (ELDRIDGE 1972 und MAREK 1979).

3. Der Erfolg der Aktivität des nervus phrenicus verknüpft mit der Aktivität anderer Atemmuskeln läßt sich über eine Registrierung der Atemstromstärke bestimmen. Dabei übt das Zwerchfell die Funktion eines Integrators der neuronalen Aktivität aus. Das gewonnene Signal ist allerdings gegenüber der ursprünglichen Phrenicusaktivität verzögert. Diese Verzögerung ist durch den Strömungswiderstand und die Elastizität im System Lunge Thorax bestimmt. Die Ankunftszeit der Oszillationen wird in dieser Arbeit immer auf den Atemzyklus bezogen. Da der Atemzyklus ebenfalls aus dem Pneumotachogramm entnommen wird, spielt die Verzögerungszeit zwischen nervus phrenikus und der Luftbewegung keine Rolle.
Aus technischen Gründen und um die resultierende Beeinflussung der Atmung vollständig zu erfassen, wurde in dieser Arbeit als Meßsignal das Pneumotachogramm verwendet.

c. Wirkungsbeginn der Oszillationen.

Um festzustellen von welchem Teil der Oszillation die Stimulation ausgeht, war es notwendig die Verzögerungszeit der Atmungsantwort gegenüber der ursächlichen Stimulation zu kennen.
Die Bestimmung der Gesamtzeit von der Ankunft einer Oszil-

lation im Kapillargebiet des glomus caroticum bis zum ersten Atmungseffekt im Pneumotachogramm war leicht durchzuführen. Das Problem lag allerdings darin, daß diese Zeit schwankte und von verschiedenen Teilstrecken abhing.

Die Teilzeitdauer, die wahrscheinlich den größten Schwankungen unterlag war die Übertragungszeit im Chemorezeptor. Arbeiten über die Übertragungszeit des Chemorezeptors erbrachten deshalb auch sehr unterschiedliche Ergebnisse. PONTE et al (1974) zeigten, daß die 90 % Antwortzeit für pH, pCO2 und O2 unterschiedlich ist. Ähnliche Ergebnisse wurden von BLACK et al (1971) und DUTTON et al (1967) veröffentlicht. Weiterhin konnte gezeigt werden, daß erwartungsgemäß die Latenzzeit für chemische Signale kürzer ist, als die 90% Antwortzeit dieser Signale. Leider ist in fast allen Arbeiten dieser Unterschied der Bestimmung der Übertragunszeit nicht berücksichtigt worden. Die Unterschiede der reinen Verzögerungszeit (Latenzzeit) betrugen 0.2s - 0.4 s für pCO2- und O2-Signale gegenüber 0.8 s für pH-Signale. (PONTE et al 1974). Im Durchschnitt wird von den Autoren eine Latenz von 200 - 400 ms für pCO2-Signale angegeben. (DUTTON et al (1967), GOODMAN (1974), BLACK et al (1971), BISCOE et al (1967)).

In der Einleitung sind die widersprüchlichen Ergebnisse zu der Frage der differentiellen Antwortcharakteristik der Chemorezeptoren aus der Literatur wiedergegeben. Die überwiegende Mehrheit der Autoren ist sich allerdings einig, daß der Chemorezeptor auch differentiell arbeitet. Wenn das zutrifft, wird die 90% Antwortzeit der peripheren Chemorezeptoren auch von der Steigung des pCO2-Signales abhängen. Insgesammt wird also die Übertragungszeit eines chemischen Signales in den glomera carotica durch folgende Faktoren beeinflusst:

1. die Amplitude, 2. die Frequenz (bei periodische Signalen), 3. die Art der Stimulation (CO2, O2, pH), 4. Hämatokrit bzw. CO2-Kapazität, O2-Kapazität, Pufferung. 5. den Perfusionsdruck im Chemorezeptor.

Aus diesem Grunde war es ungünstig, die Übertragungszeit mit Hilfe von mit CO2- angereicherten Salzlösungen in Form von Bolus- Injektionen zu testen. Diese an sich naheliegende Methode erbrachte auch keine klaren Ergebnisse. Es kam vielmehr

darauf an, die Latenz ähnlicher chemischer Reize im Chemorezeptor zu bestimmen, die auch verwendet wurden: also die von pCO_2- Oszillationen mit kleiner Amplitude.
Die Zeitbestimmung wurde deshalb mit Hilfe der Oszillationen durchgeführt, deren Einfluß auf die Atmung untersucht werden sollte. Damit war die errechnete Latenz immer nur auf ein Experiment mit bestimmter Oszillationsamplitude und individuellen Durchblutungsverhältnissen bezogen. Zur Bestimmung der Latenz wurde das erste Auftreten einer Atmungsreaktion nach dem Beginn einer chemischen Stimulation verwendet.
Die hier verwendete Methode ließ es nicht zu, eine 90% - Antwortzeit zu bestimmen. Die Bestimmung eines solchen Kennwertes würde voraussetzen, daß die Stimulation einer Sprungfunktion ähnelt und daß die Reizverarbeitung unabhängig vom Reizzeitpunkt ist. Eine chemische Sprungfunktion lag bei den verwendeten Oszillationen nicht vor. Der Zeitpunkt einer sichtbaren Atemantwort war, wie noch gezeigt wird,außerdem vom Zeitpunkt der Applikation dieses Reizes bezogen auf den Atemzyklus abhängig. So ergab eine Reizung während des letzten Drittels der Inspirationsperiode eine kurze Verzögerungszeit. Die gleiche Reizung, in der Exspiration appliziert, erbrachte eine andere längere Verzögerungszeit. Die Atemantwort konnte dann erst nach dem Beginn der nächsten Inspirationsperiode erkennbar werden und trat erst richtig in Erscheinung, wenn der zweite empfindliche Teil der Inspirationsperiode einsetzte.

Zusammenfassung der Testbedingungen zur Bestimmung des Wirkungsbeginns von Oszillationen.

Aus den oben aufgeführten Ergebnissen und Überlegungen wurden folgende Testbedingungen festgelegt.:
1. Als Ort der Ankunft galt das neuronale Netzwerk, das die ankommenden Signale der peripheren Chemorezeptoren verrechnet und in eine Stimulation des nervus phrenicus umsetzt.
2. Als Indiz für die Ankunft eines chemischen Signals wurde das 1. Auftreten einer Änderung des Pneumotachogramms angesehen, wenn dieses eindeutig nur auf das vorher applizierte chemische Signal zurückzuführen war.
3. Der Stimulationsbeginn der Oszillationen wurde auf den

Atemzyklus bezogen. Dadurch war die Verzögerung des Pneumotachogramms unerheblich, da die Bestimmung des Atemzyklus ebenfalls aus dem Pneumotachogramm erfolgte.
4. Die Ankunftszeit wurde nur bei inspiratorischen oszillationsbedingten Atmungseffekten bestimmt.
5. Für die Bestimmung der Ankunftszeit wurde die pCO_2 (und pH) Oszillation benutzt, deren Atmungswirkung in dieser Arbeit ohnehin untersucht wurde.
Bevor eine zeitliche Zuordnung des chemischen Signales zu den ausgelösten Atmungseffekten durchführbar war, mußten neben der Bestimmung der Latenz experimentell gleichzeitig folgende Fragen geklärt werden:
1. Ist die Stimulation mit Oszillationen eine kontinuierliche Reizung oder gibt es einen Reizbeginn und ein Reizende?
2. Wenn die Reizung nicht kontinuierlich ist, welcher Teil des Oszillationssignals ist dann an der chemischen Stimulation vorwiegend beteiligt?

Die erste Frage war zu einem frühen Zeitpunkt der Untersuchungen zu beantworten.: Es gab einen Beginn und ein Ende der Wirkung der einzelnen Oszillationsperioden.
(siehe Kap. 3.3.)
Die zweite Frage wurde versucht zu beantworten, indem zwei entgegengesetzte Annahmen an den Anfang der Untersuchungen gestellt wurden, die dann überprüft wurden.
Diese waren:
1. Die Stimulationswirkung von Oszillationen geht von dem jeweiligen Absolutwert des pCO_2 in einer Oszillationsperiode aus. Die Stimulation durch Oszillationen ist dann während des Gipfels der Oszillationen stärker, als während eines Oszillationstales.
2. Die Wirkung einer Oszillation beginnt mit dem Anstieg des pCO_2 - Signales und endet mit dem Ende des pCO_2 - Anstieges, d.h. die eigentliche Reizgröße ist die zeitliche Veränderung des pCO_2.
Der Unterschied der beiden Annahmen ergibt bezogen auf den Atemzyklus eine Phasendifferenz von 90 °. Bei einer Periodendauer der Atmung von 3 s war das ein Unterschied von 0.75 s.
Beide Annahmen wurden in den folgenden Auswertungen überprüft.

3.1.2 Beispiele der Bestimmung des Zeitpunktes des Wirkungsbeginns von Oszillationen.

Die Messung von Oszillationen im pH- und pCO2- Meßsystem fand eine bestimmte Zeit (A) vor der Ankunft dieser Oszillationen am Chemorezeptor statt. Da die von dem Magnetschalter erzeugten Oszillationen von der Blutpumpe mit konstanter Geschwindigkeit durch das Meßsystem in die Arteria carotis gepumpt wurden, war die Zeit (A) vom Meßsystem bis zum Chemorezeptor meßbar und konstant. Die Bestimmung der Zeit (A) wurde mit Hilfe einer zweiten Meßelektrode durchgeführt, die an dem Katheterende angeschlossen wurde, das sonst bis zur Bifurkation der Arteria carotis communis vorgeschoben wurde.

Die Zeit (A), die verging, bis ein vom ersten Meßsystem registriertes Signal von dem 2. Meßsystem gemessen wurde, lag in den Experimenten zwischen 0,8 und 1.8 s. Diese Zeit (A) war von der Pumpengeschwindigkeit, der Katheterlänge und vom Pumpenvordruck und damit vom arteriellen Blutdruck abhängig . Die Zeit (A) wurde in den meisten Experimenten auf 0,8 s festgelegt. Zu dieser Zeit (A) muß die Zeit (B) addiert werden, die der Chemorezeptor braucht, um eine Übertragung des chemischen Signals in elektrische Impulse zu vollziehen. Die Zeit, die hierfür benötigt wird, schwankt nach Angaben der verschiedenen Autoren von 0,2 bis 1,5 Sekunden. (PONTE et al 1974, BISCOE u. PURVES 1965). Eine weitere Zeitspanne (C) war durch den Zeitbedarf der nervalen Übertragung im ZNS bedingt. Die Zeit (C), die für diese neuronale Übertragung veranschlagt werden mußte, kann insgesamt mit 30 - 100 ms angegeben werden. Die Zeit, nach der eine Atemantwort in der Atemregistrierung frühstens auftauchen konnte, war also bestimmt größer als 1.03s, bestehend aus der Zeit (A) - 800 ms, der Zeit (B) - 200 ms und der Zeit (C) - 30 - 100 ms. Die Zeitverzögerung durch die Lungen, die Zwerchfellkontraktion usw. kann aus den oben genannten Gründen unberücksichtigt bleiben.

Es gab damit in jedem Experiment eine Mindestlatenz nach der frühstens eine Wirkung von Oszillationen auf die Atmung auftreten konnte.

An Hand von drei Beispielen soll die zeitliche Zuordnung der Oszillationen zu den Atemzyklen gezeigt werden.

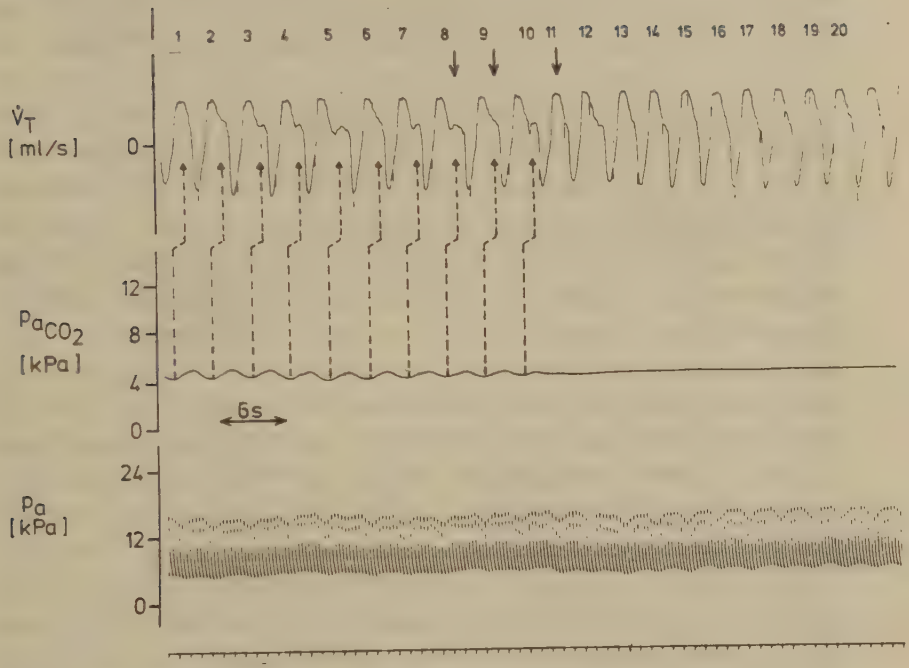


Abb. 5: Bestimmung des Stimulationsbeginns von Oszillationen mit Hilfe von oszillierenden und nicht oszillierenden arteriellen pCO2-Signalen.

Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Pneumotachogramm. (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
2. Arterielle pCO2 Registrierung des die Chemorezeptoren perfundierenden Blutes.
3. Registrierung des Blutdruckes in der Aorta.

Auf der linken Seite der Abb. 5 sind Oszillationen zu sehen, die zum Zeitpunkt des 10. Atemzuges in ein gleichbleibendes CO2-Signal übergehen, Dazu wurde die Oszillationsfrequenz ab dem 10. Atemzug so stark erhöht, daß keine Oszillationen mehr meßbar waren.

Die oben gekennzeichnete Zeit A betrug in diesem Experiment 0.8 Sekunden. Damit war die Mindestlatenz 1.03 s. In der Abb. 5 wurde von der Annahme 2 ausgegangen, daß eine Stimulation mit dem Anstieg des pCO_2 Druckes begann; deshalb wurde der Anstieg des pCO_2 der Oszillationen in der Abb. 5 mit senkrechten Strichen markiert. Da eine Atemantwort auf dieses chemische Signal frühstens nach 1.03 s im Pneumotachogramm auftauchen konnte, mußten die vertikalen Striche um mindestens diesen Betrag nach rechts verschoben werden, um den Zeitpunkt im Pneumotachogramm zu markieren, an dem eine erste Atmungsbeeinflussung erwartet werden konnten. Die erste feststellbare Änderung des Signalverlaufes der einzelnen Atemzüge 1 - 10 , die offensichtlich durch Oszillationen erzeugt wurde, setzt zu den jeweils mit Pfeilen markierten Zeitpunkten ein. Als Vergleich für Atemzüge, die nicht durch Oszillationen beeinflusst wurden, können die Atemzüge Nr. 11 - 20 herangezogen werden. Vom Beginn des Anstieges des pCO_2 der Oszillation bis zu diesen ersten Atmungseffekten ergab sich eine Zeit von 1.20 s. Da diese Zeit bis zur Ankunft der Oszillationen an den Bifurkationen der arteriae carotis communes 0.8 s betrug, blieb damit für die Übertragungszeit im Chemorezeptor etwa 0.4 s übrig. Diese Zeitbestimmung beruhte auf der Annahme 2, daß der Beginn des Anstiegs der Oszillationen auch der Beginn der Stimulation der Chemorezeptoren bedeutet.

Geht man dagegen von der Annahme 1 aus, die besagt, daß der Stimulationsbeginn von der oberen Halbwelle der Oszillationen ausgeht, so ergibt sich etwas anderes. Unter Berücksichtigung der Mindestlatenz von 1.03 s würde bei den Atemzügen 1 - 11 der Abb. 5 die Stimulation erst in der Exspirationsperiode der Atemzüge eintreten. Es ist dann allerdings nicht denkbar, daß dadurch die vorausgegangene Inspirationsperiode verlängert wird. Die Annahme 1 kann also für dieses Beispiel der Abb. 5 verworfen werden.

Die Genauigkeit der graphischen Bestimmung der oszillationsbedingten Atmungseffekte im Pneumotachogramm ist nicht sehr groß. Es kann hier nur eine Bestimmung mit etwa einem Fehler von 10% der Periodendauer der Atmung durchgeführt werden.

Ergebnis der Abb. 5 :

1. Die Zeit der Übertragung eines chemischen Signales in eine Atmungsreaktion über die peripheren Chemorezeptoren betrug etwa 200 - 400 ms.
2. Der Beginn des Anstiegs des pCO2 Signales einer Oszillation war wahrscheinlich der Beginn der Stimulationswirkung der einzelnen Oszillationsperiode.

Die letztgenannte Annahme soll mit Hilfe der folgenden Abbildungen nochmals überprüft werden.

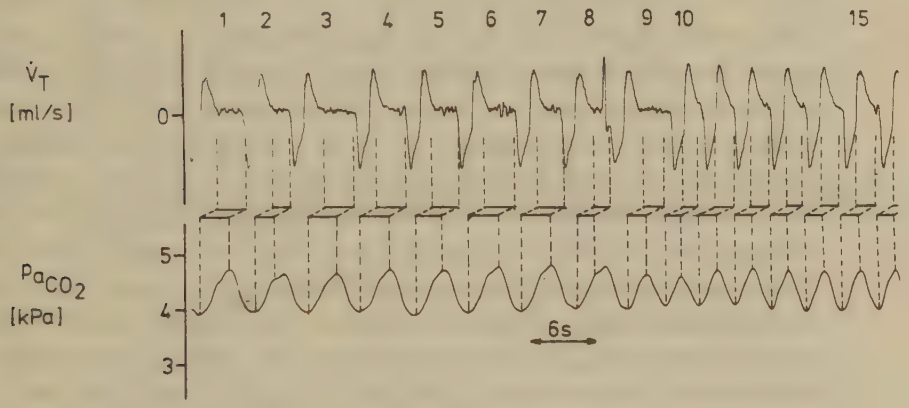


Abb. 6: Bestimmung des Zeitpunktes der Wirkung von Oszillationen durch oszillationsbedingte Verlängerungen der Inspirationszeiten.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Pneumotachogramm. (Signalverlauf nach oben: Inspiration)
2. pCO2 - Messung im arteriellen Blut.

Entsprechend der Annahme 2, daß der Beginn der Stimulation mit dem Anstieg des pCO2 in den Oszillationen zusammenfällt, wurde der Beginn des Anstiegs in der Abb. 6 markiert. Allerdings war in diesem Experiment die Zeit (A) 1.2 s lang. Die Mindestlatenz

betrug demnach 1.43 s. Auch hier mußte also zur Markierung der frühstens zu erwartenden, oszillationsbedingten Atmungseffekte, diese Markierung im Pneumotachogramm mindestens um 1.43 s nach rechts verschoben werden. In der Abb. 6 wurden die ersten Atmungseffekte erst 1.63 s nach der Messung in den Meßsystemen für pCO_2 festgestellt. Damit ergab sich auch hier eine Latenz von 430 ms für die Teilstrecke von den Bifurkationen der arteriae carotis communes bis zu ersten Atmungseffekten. (Zeit B u. C). Prüft man dagegen die Annahme 1, muß davon ausgegangen werden, daß die Stimulation von der oberen Halbwelle der Oszillationen ausgelöst wird. Dies würde allerdings bedeuten, daß die Stimulation mindestens 2 s später einsetzen würde. (Die Periodendauer beträgt bei den Atemzügen 1 - 9 etwa 6 s.) Unter dieser Annahme 1 wäre also der Stimulationsbeginn nicht in die Inspirationsperiode der Oszillationen gefallen. Dann hätte aber bei den Atemzügen 1 - 9 auch keine Verlängerung der Inspirationsperiode durch die Oszillationen erfolgen können. Die Frequenz der spontan atmenden Katze änderte sich mit der Frequenz der künstlich hergestellten Oszillationen. Die Änderung der Atemfrequenz war ausschließlich durch eine Änderung der Inspirationszeit bewirkt worden. Daraus muß geschlossen werden, daß die Stimulation auch in der Inspirationsperiode wirksam war. Die Annahme 1 schließt sich also auch hier aus. Die Annahme einer längeren Latenz, als die eingezeichnete von 1.6 s war mit einer einheitlichen Beziehung zwischen CO_2 Signal und Atmung nicht zu vereinbaren, da dann auch Inspirationszeitverlängerungen in dem rechten Teil der Abb. 6 zu fordern waren.

Ergebnis der Abb. 6 :

1. Die Inspirationsperiode der Katze wurde durch den Anstieg des CO_2-Partialdruckes in der Anfangsphase der künstlichen Oszillationen so lange verlängert, bis das Maximum der Oszillationen erreicht wurde und der pCO_2 der Oszillationen wieder abfiel.
2. Die Übertragungszeit im Chemorezeptor und ZNS betrug auch in diesem Experiment etwa 400 ms.

Die Abb. 7 zeigt ein weiteres Beispiel der Latenzbestimmung.:

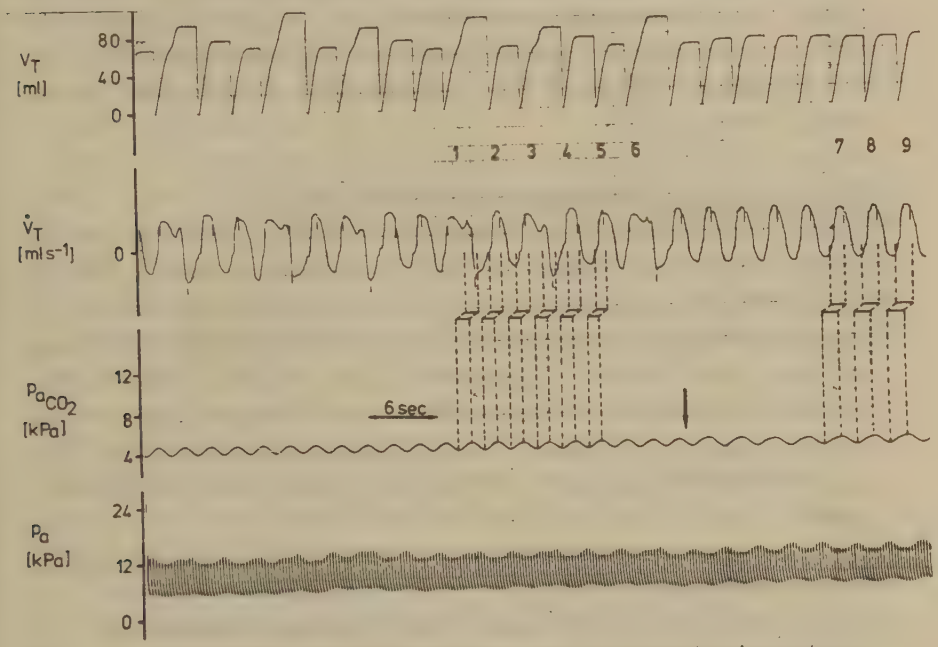


Abb. 7: Berechnung des Zeitpunktes der Wirkungsbeginns der Oszillationen. Die Zeit, die ein Signal vom Meßsystem für pCO2 bis zur Bifurkation der arteria carotis communis benötigte, betrug 1.2 s.

Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Inspiratorisches Atemzugvolumen.
2. Pneumotachogramm. (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
3. Arterielle pCO2-Messung.
4. Blutdruckmessung.

In der Abb. 7 werden Oszillationen in zwei verschiedenen Frequenzbereichen gezeigt . Der Pfeil markiert den Zeitpunkt der Verminderung der Oszillationsfrequenz. Der Zeitpunkt des Anstiegs der Oszillationen ist wiederum mit senkrechten Strichen markiert. Die Latenz mußte mindestens 1.03 s betragen, da die Zeit A 0.8 s und die Mindestzeit B - C 230 ms betrug. Die ersten oszillationsbedingten Änderungen der Atmung setzten 1.2

s nach dieser Markierung im Pneumotachogramm ein. Eine längere Latenz als die angenommene von 1.2 s schließt sich aus, da dann eine Verlängerung der Atemzüge Nr. 2 , 4 und 5 hätte bewirkt werden müssen. Für die nicht markierten Atemzüge galten die gleichen Zeiten, die aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen wurden.

Zusammenfassung der Bestimmung der Phasenlage.

In den drei aufgeführten Beispielen der Abb. 5 - 7 ist die Bestimmung der Phasenlagen ausführlich gezeigt worden. Es zeigte sich, daß in jedem Experiment zur Bestimmmung der Latenzen unterschiedliche Atmungsantworten auf die Stimulation mit künstlichen Oszillationen ausgewertet werden müssen. Die Atmungseffekte an denen der Wirkungsbeginn der Oszillationen feststellbar war, waren sowohl Inspirationszeitverlängerungen, als auch andere Veränderungen im Signalverlauf des Pneumotachogramms.

Folgende Ergebnisse können aus den exemplarischen Bestimmungen abgeleitet werden.:

1. Der Anstieg des pCO2 Signals kann als der stimulierende Teil der Oszillationen angesehen werden und ist für die Atmungseffekte verantwortlich.
2. Die Latenz mit der eine pCO2-Oszillation nach Erreichen der Bifurkation der arteria carotis communis auf die Atmung wirkt, liegt nicht über 450 ms und nicht unter 200 ms.
3. Die Dauer des Anstiegs des pCO2-Signales entspricht der Zeit in der eine Einflußnahme auf die Atmung feststellbar war.

Dieses Ergebnis spricht für das Vorliegen einer differentiellen Antwortcharakteristik der glomera carotica.

Es kann weiterhin davon ausgegangen werden, daß die Dauer des Anstiegs des PCO2 auch der Dauer der Stimulation entspricht. Aus diesem Grunde soll in dem nächsten Kapitel genauer untersucht werden, welche Bedeutung die Stimulationsdauer bei der Wirkung der pCO2- Oszillationen auf die Atmung hat.

3.1.3. Die Bedeutung der Stimulationsdauer für die Wirkung der Oszillationen.

In der Einleitung wurde schon gezeigt, daß sowohl chemische, als auch elektrische Stimulationen in ihrer Wirkung von ihrer Lage zum Atemzyklus abhängig sind.

Diese Tatsache konnte für chemische Reize in allen Experimenten dieser Arbeit bestätigt werden. Es war aber für die Wirkung von Oszillationen auch von entscheidender Bedeutung, wie lange eine Stimulation anhielt und nicht nur wann sie einsetzte. Die in der Einleitung zitierten Arbeiten von ELDRIDGE (1972,1973) und MAREK (1979) haben diese Möglichkeit nicht berücksichtigt.

Die Abb. 6 und die Abb. 33 zeigen in besonders anschaulicher Weise, daß die Dauer der Stimulation wichtig war.

Bei der Untersuchung des Einflußes der Stimulationsdauer auf die Atmung waren folgende Fragen vorab zu beantworten.

:

1. Hängt die Wirksamkeit einer CO2-Oszillation von der Steilheit des Anstieges des pCO2 ab, oder ist sie eher von den Absolutwerten des pCO2-Druckes innerhalb der Oszillationsperiode abhängig.
2. Welche Rolle spielt die Überschneidung der Oszillation mit der empfindlichen Teilperiode des Atemzyklus.(Phasenlage)

Zu 1.

In dem vorhergehenden Kapitel konnte gezeigt werden, daß der stimulierende Teil einer pCO2-Oszillation mit dem Anstieg des pCO2 zusammenfällt. Dies stimmt auch mit der Ansicht der meisten Autoren über die differentielle Antwortcharakteristik der Chemorezeptoren überein.(siehe Einleitung)

Zu 2.

Aus den Untersuchungen von ELDRIDGE (1972,1973) und MAREK (1979) konnte gezeigt werden, daß die Überschneidung der Stimulation des Sinusnerven, mit der Inspirationsperiode zu starker Beeinflussung der Atmung führt, während eine Stimulation während der Exspirationsperiode nahezu keinen Einfluß auf die Inspirationsdauer und das Atemzugvolumen nimmt.

Damit ist die wirksame Stimulationsdauer von Oszillationen von 2 Faktoren abhängig:

1. Der Dauer des Anstiegs des pCO2 Druckes.
2. Der Zeit in der Inspirationperiode und der pCO2-Anstieg der Oszillationen sich überlappen.

Z.B. ist ein lang dauernder Anstieg des pCO2, der nur in der Exspiration wirksam wird, für die vorausgegangene und nachkommende Inspirationsperiode unwirksam. Die effektive Stimulationsdauer ist also Null.

Die Abb. 8 zeigt Oszillationen, die von einem Generator geschaltet wurden und kontinuierlich ihre Phasenbeziehung zur Atmung der spontan atmenden Katze veränderten.
Die Abb. 9 und 10 zeigt eine Auswertung von 56 Atemzügen

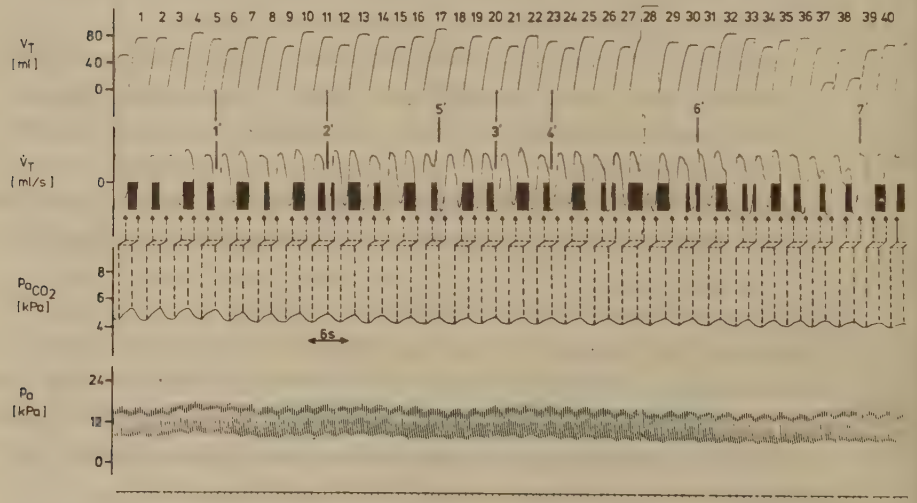


Abb. 8. Der Einfluß der Stimulationsdauer auf die Wirkung der Oszillationen. Die Überschneidung der Inspirationsdauer mit der Stimulationsdauer ist schwarz schraffiert.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)
1. Inspiratorisches Atemzugvolumen.
2. Pneumotachogramm. (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
3. pCO2 im arteriellem Blut.
4. Blutdruckregistrierung.

Das Verhältnis der Atemfrequenz zur Oszillationsfrequenz betrug 3 zu 2. Die durchschnittliche Atemfrequenz war 22 Min^{-1}. Die Amplitude der Oszillationen änderte sich von 1 kPa zu 0.5 kPa im rechten Teil des Bildes. Der Blutdruck blieb während der gesamten Registrierung konstant.
Der Zeitbereich, der einem pCO2-Anstieg der Oszillationen entsprach, wurde mit senkrechten Strichen markiert. Diese Markierung ist in der Pneumotachogrammregistrierung, um 1.2 s nach rechts verschoben eingezeichnet. Die Bestimmung der Latenz von 1.2 s ist nach der im Kapitel 3.1. beschriebenen Methode durchgeführt worden.
Die Überdeckung der Anstiegsphase der pCO2 Oszillation mit der Inspirationsperiode wurde schwarz schraffiert. Die Breite der schwarzen Rechtecke gibt damit die Stimulationsdauer der Oszillationen in der jeweiligen Inspirationsperiode an.

Ergebnis der Abb. 8 :
1. Ein Stimulationsbeginn in der Inspirationsperiode hatte höhere Atemzugvolumina zur Folge, als eine Stimulation in der Exspirationsperiode.
2. Die Atemzugvolumina wurden größer, je länger die Überdekkung der Anstiegsphase der Oszillationen mit der Inspirationsperiode anhielt, also je länger die effektive Stimulationsdauer war.
3. Bei einer Überdeckung am Anfang der Inspirationsperiode resultierten kleinere Atemzugvolumina, als bei einer Überdeckung am Ende der Inspirationsperiode.

Eine graphische Darstellung der Auswertung des Experimentes zeigen die Abb. 9 und 10.

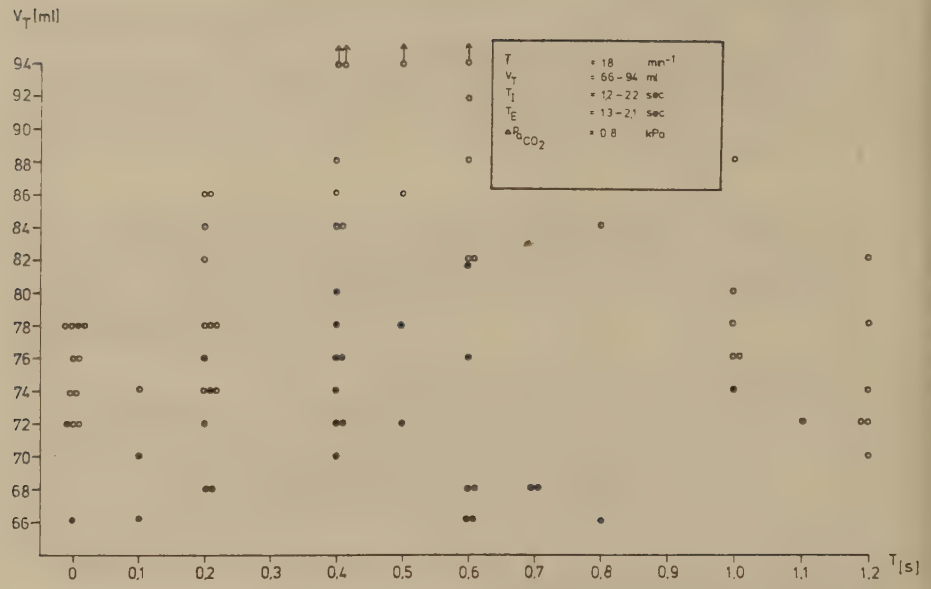


Abb. 9 : Abhängigkeit des Atemzugvolumens von der effektiven Stimulationsdauer.

Die Abszisse entspricht der Stimulationslänge in der Inspirationsperiode. Die Ordinate entspricht den Atemzugvolumina. Die eingezeichneten ungefüllten Kreise bezeichnen die Atemzüge, bei denen die Anstiegsphase des pCO2 der Oszillationen über das Ende der Inspirationsperiode hinaus anhielten. Die gefüllten Kreise entsprechen Atemzügen, bei denen die Stimulationen nicht bis zum Ende der Inspiration anhielten. Als effektive Stimulationsdauer wurde nur der in der Abb. 8 eingezeichnete schwarz schraffierte Bereich, der die Überschneidung der Stimulation mit der Inspirationsperiode kennzeichnet, angesehen.

Ergebnis der Abb. 9:

1. Für die Atemzüge mit den ungefüllten Kreisen ergab sich eine gewisse Beziehung zwischen der Dauer der Stimulation und der Größe der Atemzugvolumina.
2. Für die Atemzüge mit den gefüllten Kreisen ergab sich

diese Korrelation nicht.

Es war also für die Wirkung von Oszillationen von Bedeutung, ob die Stimulation in den ersten oder mittleren und letzten Teil der Inspiration fiel. Die Auswertung des gleichen Versuches nach dem Zeitpunkt des Beginns der Stimulation wird in der nächsten Abb.10 gezeigt.

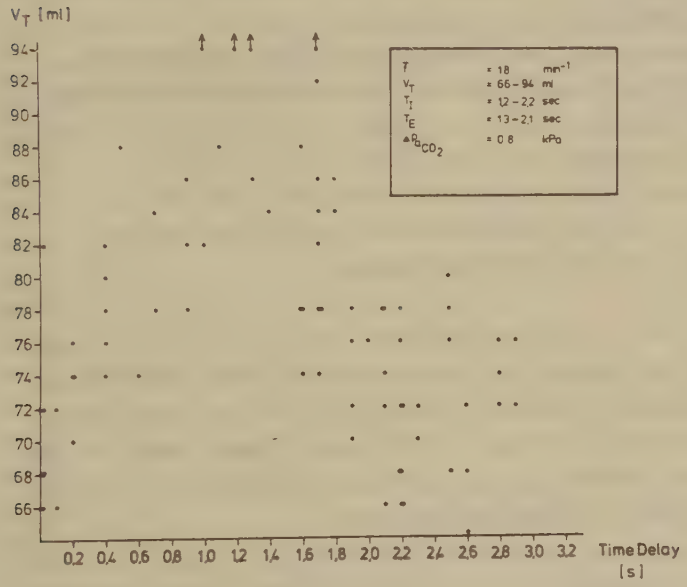


Abb. 10 : Die Abhängigkeit der Atemzugvolumina von dem Stimulationsbeginn der Oszillationen.

Die Ordinate gibt wiederum die Größe der resultierenden Atemzugvolumina an. Die Abszisse gibt diesmal die Zeit des Beginns der Stimulation nach dem Beginn des Atemzuges an. Die Zeit 0 auf der Abszisse bedeutet, daß die Stimulation direkt zu Beginn des Atemzuges eintrat.

Bei dieser Art der Auswertung wurden die Stimulationen, die in der Exspiration begannen, ohne besondere Markierung eingezeichnet. Aus der Auswertung kann allerdings gesagt werden,

daß alle Stimulationen, die nach mehr als 2 s einsetzten, nur die Exspiration betrafen. Eine genaue Aussage, ob die Stimulation schon in die Exspiration fiel, ist allerdings nicht aus diesem Diagramm zu entnehmen, da die Inspirationsdauer nicht konstant war. Eine Darstellung, in der diese Information ebenfalls enthalten ist, wird in weiteren Abbildungen verwendet werden.

Ergebnis der Abb. 11:

1. Die Atemzugvolumina der einzelnen Atemzüge betrugen bei einer Ankunftszeit von 0.8-1.6 s nach dem Inspirationsbebeginn 80 - 100 ml .
2. Die Atemzugvolumina waren nach einer Ankunftzeit der Stimulationen von mehr als 1.8 s kleiner als 80 ml.
3. Eine Stimulation nur am Anfang der Inspiration erbrachte ebenfalls kleine Atemzugvolumina.

Der Vergleich der beiden Darstellungen in Abb. 10 und 11 macht deutlich, daß die Wirkung der Oszillationen klarer an Hand der Phasenlage dargestellt werden konnte, als an Hand der resultierenden Stimulationszeiten. Aus diesem Grunde wurde in den weiteren Darstellungen nur die Oszillationswirkung in Abhänhängigkeit von ihrer Phasenlage bestimmt.
Die Frequenz der hier verwendeten Oszillationen lag bei etwa 22 min^{-1}. Die durchschnittliche Atemfrequenz lag bei etwa 18 min^{-1}. Die Stimulationsdauer war durch die Dauer des Anstiegs des pCO_2 in dem sinusartigen Signal festgelegt. Die Stimulationsdauer konnte also der Hälfte der Periodendauer der Oszillationen entsprechen. Da die Oszillationen in diesem Experiment eine etwas kürzere Periodendauer hatten, als die Atemzüge, war die Inspirationsdauer auf jeden Fall länger, als die Stimulationsdauer. In manchen Experimenten wurden dagegen auch Oszillationen mit längeren Periodendauern als die Periodendauer der Atmung verwendet. (Abb.12 und 13). Die Wirkungen der Oszillationen sind in beiden Fällen unterschiedlich. Im ersten Fall ist es nicht möglich, daß eine Stimulation zu Beginn der Inspirationsperiode einsetzt und bis zum Ende der Inspirationsperiode anhält. Im zweiten Fall ist das dagegen

möglich. Eine Inspirationsverlängerung kann durch Oszillation nur dann erfolgen kann, wenn die Stimulation mindestens bis zum Ende der Inspirationsperiode anhält.(Wie noch gezeigt wird (Kap. 3.5., u. Abb.6 und 33)). Eine Verlängerung der Inspirationszeit war in der Regel auch mit einer Erhöhung der Atemzugvolumina verbunden. Die Wahl der Frequenz der künstlichen Oszillationen war für die Dauer der Stimulation von entscheidender Bedeutung und beeinflußte die Wirkung der Oszillationen. Für die resultierenden Atemzugvolumina war also der Quotient aus Periodendauer der Oszillationen und Periodendauer der Atmung wichtig. Diese Tatsache soll an Hand der nächsten Abb.11, 12 und 13 demonstriert werden .

3.2. Die Bedeutung der Oszillationsfrequenz für die Wirkung der Oszillationen.

3.2.1. Die Wirkung der Oszillationen mit langer Periodendauer auf die Atmung.

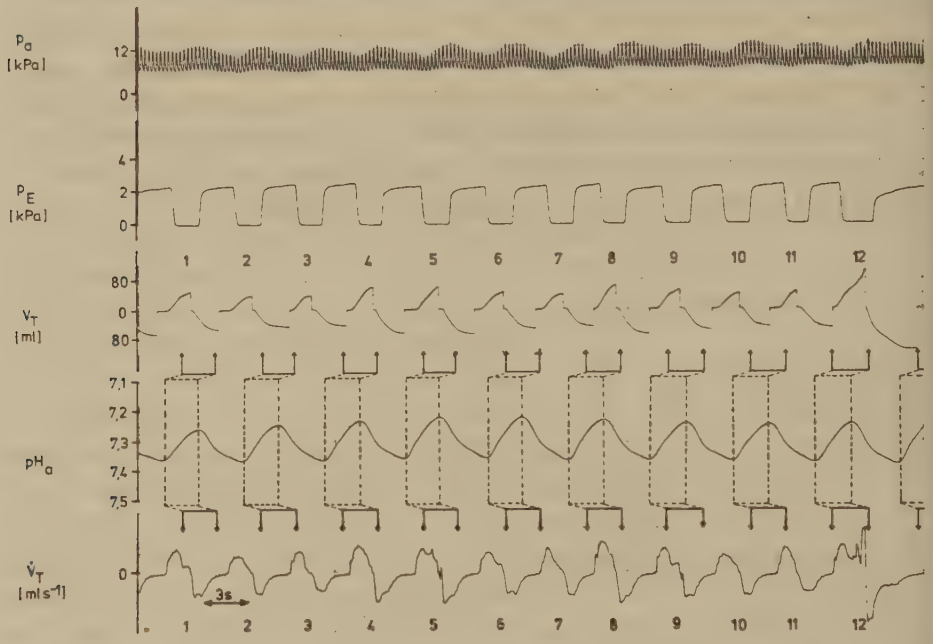


Abb. 11 : Die Wirkung von Oszillationen mit langer Periodendauer auf die Atmung.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Blutdruckregistrierung.
2. pCO2- Messung im Atemstrom.
3. Atemzugvolumen. (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
4. pH Messung im arteriellen Blut.
5. Pneumotachogramm (Signalverlauf nach oben : Inspiration)

Die gestrichelten senkrechten Linien markieren den Beginn und das Ende der angenommenen Stimulation.

Ergebnis der Abb. 11:

1. Die Periodendauer der Oszillationen war länger als die Periodendauer der Atmung.
2. Die Stimulationsdauer war lang genug, um bei einem Stimulationsbeginn am Anfang der Inspiration eine Verlängerung der Inspirationsperiode zu bewirken. (Nr. 12)
3. Bei einem Stimulationsbeginn gegen Ende der Inspiration wurden ebenfalls Inspirationsverlängerungen verursacht.

Die graphische Auswertung des Experimentes zeigt die Abb.12 :

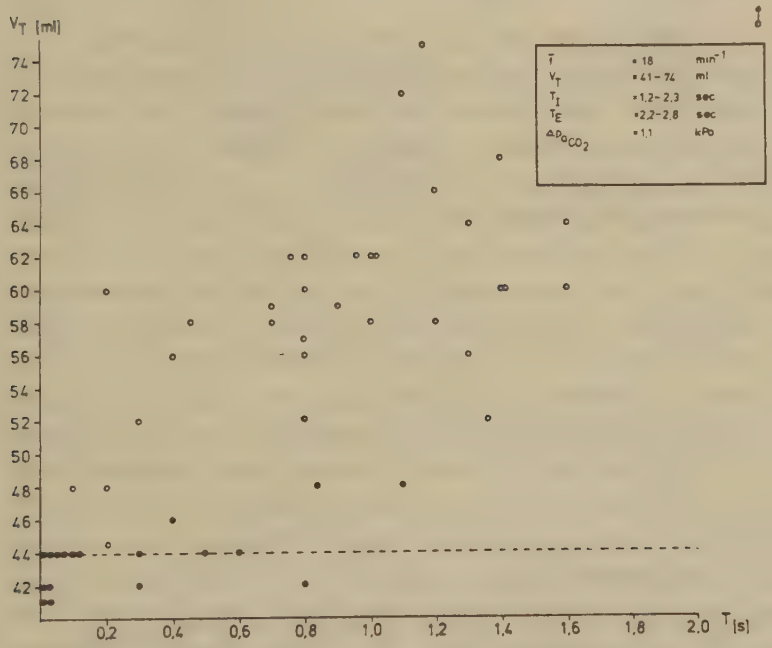


Abb. 12 : Die Wirkung der Oszillationen auf das Atemzugvolumen in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer.

Die Beschriftung entspricht der Abb.9 Auch hier geben die gefüllten Kreise die Atemzüge wieder, bei denen die Stimulation nicht bis zum Ende der Inspirationsperiode andauerte. Die ungefüllten Kreise geben die Atemzugvolumina an, bei denen die Stimulation mindestens bis zum Ende der Inspirationszeit anhielt.

Ergebnis der Abb. 12 :

1. Die Länge der Stimulation korreliert mit dem Volumen der Atemzüge, bei denen die Stimulation das Ende der Inspirationsperiode erreichte. (ungefüllte Kreise).
2. Die Länge der Stimulationen korreliert nicht mit dem Volumen der Atemzüge, deren Stimulation das Ende der Inspiration nicht erreichte. (gefüllte Kreise).

Das gleiche Experiment nach dem Stimulationsbeginn der Oszillationen ausgewertet zeigt die Abb. 13.

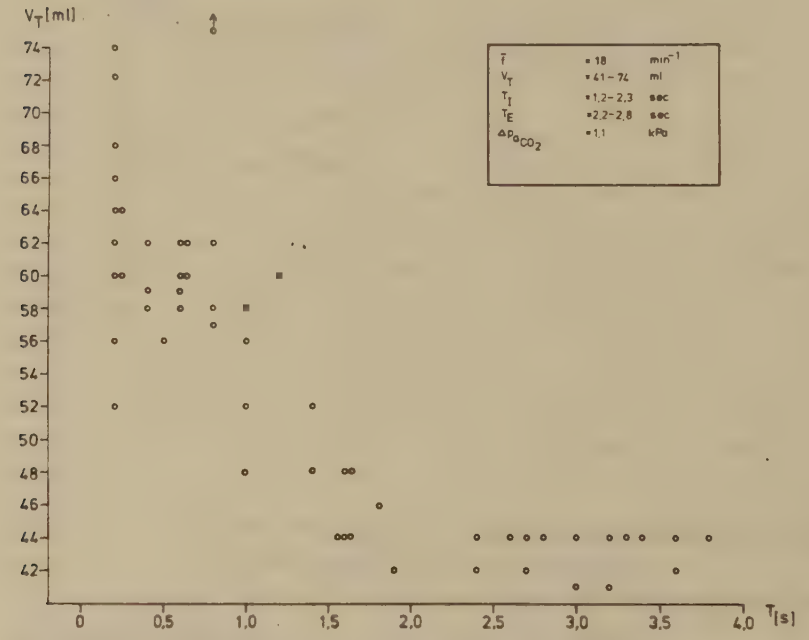


Abb. 13 : Die Wirkung der Oszillationen auf das Atemzugvolumen in Abhängigkeit von der Ankunftszeit der Oszillationen, bezogen auf den Inspirationsbeginn.

Die Abszisse entspricht der Zeitdauer vom Beginn der Inspirationen bis zum Beginn der Stimulation.
Die Ordinate entspricht dem resultierenden Atemzugvolumen

Ergebnis der Abb. 13:

1. Je früher die Stimulation einsetzte, um so größer waren die resultierenden Atemzugvolumina.
2. Eine Stimulation nach 2.0 s hatte nur gleichbleibend geringe Atemzugvolumina zur Folge.
   (Die Inspiration dauerte maximal 2 s)

Die Abbildungen 12 und 13 entsprachen in der Darstellung den Abbildungen 10 und 11. Ein Vergleich der beiden Darstellungen zeigt unterschiedliche Ergebnisse. Diese beruhen auf unterschiedlichen Oszillationsfrequenzen relativ zu der Periodendauer der Atemzüge.

Die maximalen Atemzugvolumina wurden wie in Abb. 10 gezeigt, erzielt, wenn die Stimulation etwa nach der Hälfte der Periodendauer(0.8 s nach Beginn der Inspiration) einsetzte. In der Abb. 13 waren dagegen die maximalen Atemzugvolumina mit einem Stimulationsbeginn am Anfang der Inspirationsperiode verknüpft. Der Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist darin zu sehen, daß die Periodendauer der Oszillationen des Experimentes der Abb. 12 u. 13 länger war, als die Periodendauer der Atmung. Der ansteigende Teil der Oszillation (also der stimulierende Bereich) war dadurch in der Lage über den gesamten Bereich der Inspiration zu stimulieren und darüberhinaus noch eine Verlängerung zu bewirken, die zu einer weiteren Atemzugvolumenzunahme führte. (siehe Abb. 11)

Die Stimulationsdauer der Oszillationen in den Abb. 9 u.10 war kürzer als die normale Inspirationsdauer. Damit war eine Stimulation nur in einem Teil der Inspirationsperiode möglich. Bei einem Beginn der Stimulation in der frühen Inspiration, konnte eine Verlängerung der Inspirationsperiode nicht bewirkt werden. Eine weitere Zunahme des Atemzugvolumens konnte dadurch ebenfalls nicht erfolgen.

Unter normalen physiologischen Bedingungen ist die Periodendauer der natürlichen Oszillationen in der arteria carotis communis so groß, wie die Periodendauer des auslösenden Atemzuges. Damit ist in der Regel gewährleistet, daß die Stimulationsdauer etwa die Hälfte der Dauer eines Atemzuges beträgt.

Die folgende Abb. 14 zeigt Angleichung der Atmungsfrequenz an die Oszillationsfrequenz durch eine solche relativ lange Periodendauer der Oszillationen.

3.2.2. Triggerung der Atmung durch Oszillationen.

Bereits in der Abb.5 und 6 auf Seite 60 und 63 wurden Beispiele dafür gezeigt, daß sich die Atmungsfrequenz an die Oszillationsfrequenz anpassen kann, daß also die Atmung durch die Oszillationen getriggert werden kann. In der Abb. 6 wurde die Atmungsfrequenz durch eine Halbierung der Oszillationsfrequenz bewirkt. Wie weitgehend eine solche Frequenzangleichung erfolgen kann, zeigt die Abb. 14.

Abb. 14.

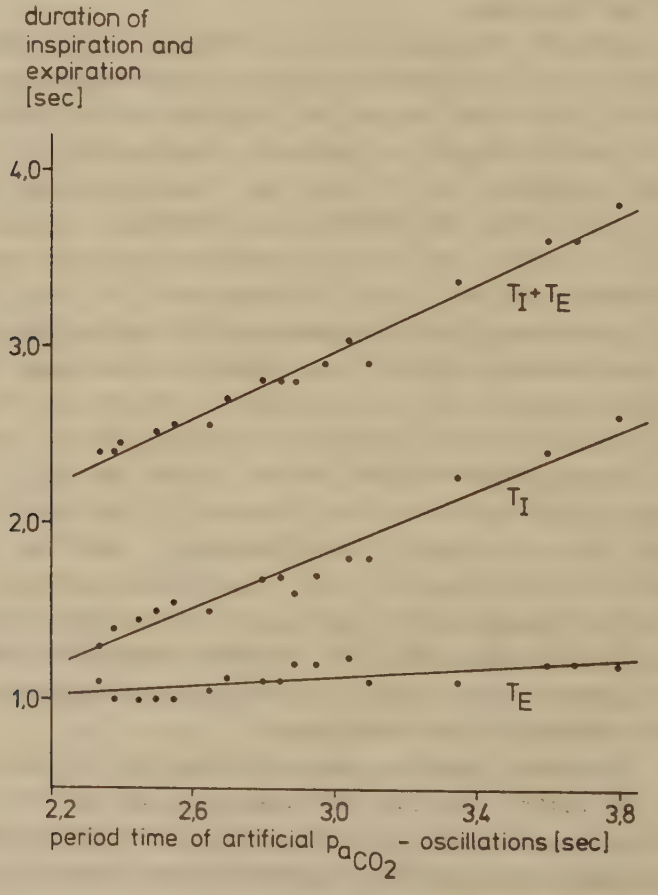


Abb. 14 Beziehung zwischen Oszillationsfrequenz und Inspirations- bzw. Exspirationsdauer.

Die Ordinate zeigt die Dauer der Inspiration bzw. der Exspiration an. Die Abszisse zeigt die Periodendauer der Oszillationen.

Ergebnis der Abb. 14:

1. Die Periodendauer der Atmung änderte sich mit der Periodendauer der Oszillationen.
2. Die Anpassung der Periodendauer erfolgte fast ausschließlich über eine Änderung der Inspirationszeit. Die Exspiration änderte sich nur wenig.

In einigen, hier nicht demonstrierten Experimenten, konnte die Periodendauer der Katzen um mehr als 2 s verlängert werden.

Das Ausmaß der maximalen Verlängerung, vor allem der Inspirationszeit, war von folgenden Faktoren abhängig:

1. CO2-Empfindlichkeit.
2. Amplitude der Oszillationen.
3. Ausmaß der Atemzugvolumenzunahme.(siehe dazu Kap.3.9)

Wurde die Periodendauer der Oszillationen zu lang, so daß eine Synchronisation der Atmung nicht möglich war, dann wurde ein neues, festes Verhältnis der beiden Periodendauern zueinander eingestellt. Dieser Vorgang war vor allem dann zu beobachten, wenn von einem bestimmten Grenzwert an die Inspiration nicht mehr ausreichend verlängert werden konnte. Die folgende Abbildung 15 zeigt ein solches " neues Verhältnis ".

Abb. 15

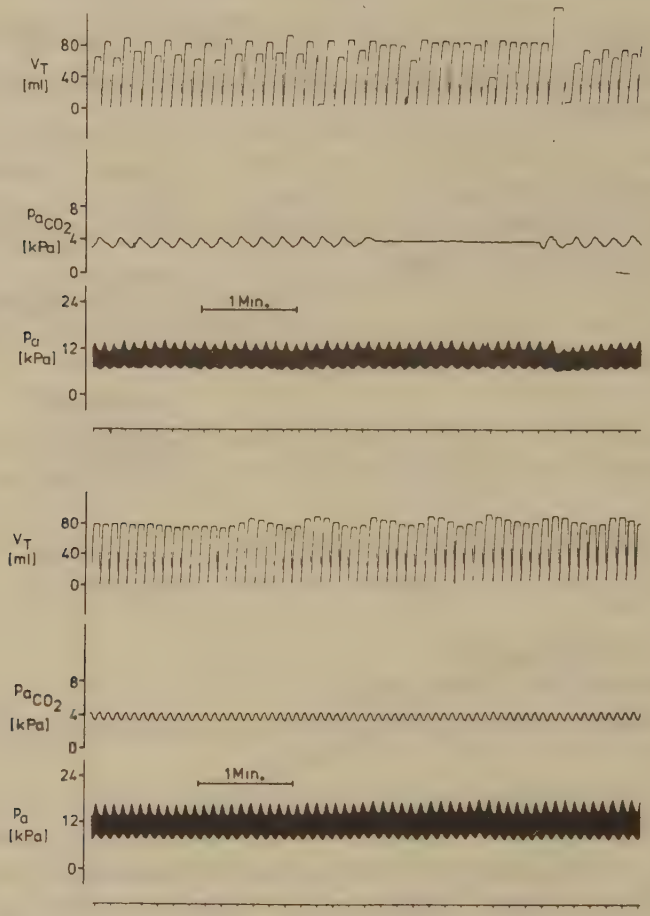


Abb. 15: Beziehung zwischen der Periodendauer der Oszillationen und der Periodendauer der Atmung. "Schwebungen"

Die Registrierung : (von oben nach unten)

1. Atemzugvolumen.
2. pCO2-Messung im arteriellem Blut
3. Blutdruckregistrierung.

Ergebnisse der Abb. 15:

1. Das Verhältnis der Periodendauer der Oszillationen zur Periodendauer der Atmung war 2:1.(oberer Teil der Abb.15)
2. Wird die Periodendauer der Oszillationen verkürzt, so wird das Verhältnis, wie beschrieben,1:1.(linker unterer Teil der Abb. 15)
3. Auf der rechten Seite der unteren Abb. 15 ist die Periodendauer der Oszillationen so kurz, daß eine Synchronisation der Atmung mit den Oszillationen nicht erfolgenkann und Schwebungen auftreten.

Im oberen Teil der Abb. wurden für etwa 2 Minuten die Oszillationen durch ein nichtoszillierendes pCO2-Signal ersetzt. Das resultierende Atemzugvolumen ist nahezu konstant.

3.2.3. Oszillationsbedingte Schwebungen der Atemzugvolumina

Die folgende Abb. 16 zeigt ein Experiment bei dem nur bei bestimmten Oszillationsfrequenzen eine Triggerung der Atmung auftrat, während sich im übrigen eine " Schwebung " zwischen Oszillationen und Atmung ergab, die, wie in der Abb. 15, zu einer kontinuierlichen Phasenverschiebung führte.
Die Abbildung zeigt ein Experiment, bei dem versucht wurde, über einen Zeitraum von etwa 50 Atemzügen die Oszillationen in unterschiedlicher Phasenlage auf die Atmung wirken zu lassen. Um einen kontinuierlichen Phasendurchlauf zu erzielen, wurde die Oszillationsfrequenz so eingestellt, daß keine Synchronisation der Atmung mit den Oszillationen erfolgte.
Die Oszillationsfrequenz wurde mit einem Generator erzeugt und in mehreren Schritten variiert. Die verschiedenen eingezeichneten Abschnitte werden unten nacheinander ausgewertet.

Abb. 16:

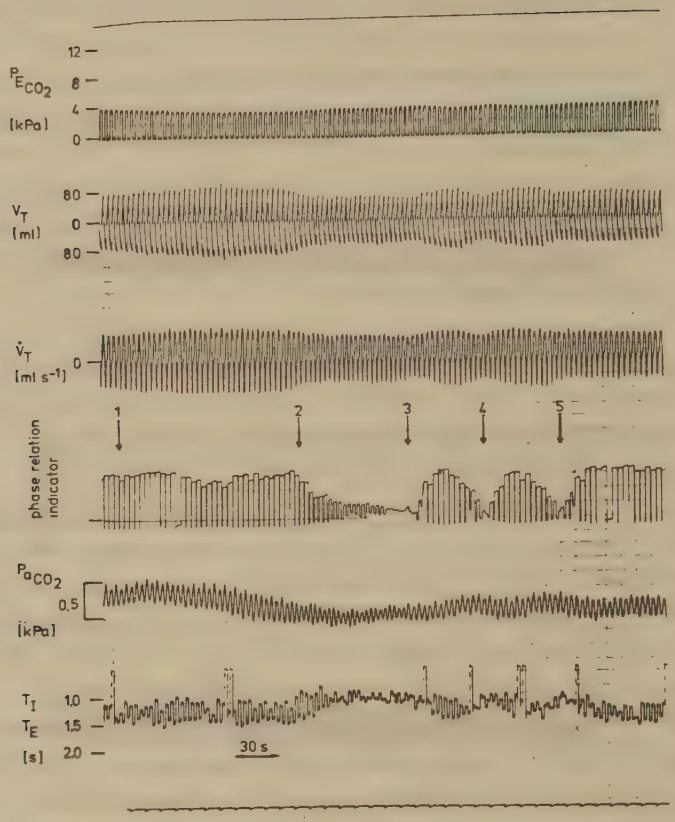


Abb. 16 : Schwebungen und Triggerung der Atmungsparameter durch Variation der Oszillationsfrequenzen.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Messung des pCO2 im Atemstrom.
2. Atemzugvolumen.
3. Atemstromstärke (Pneumotachogramm).
4. Analoge Registrierung der Zeitdauer zwischen einem Oszillationsminimum und dem Beginn der nächsten Inspiration.
5. pCO2-Messung im arteriellem Blut.
6. Vertikale Registrierung der Inspirations- bzw. Exspirationszeit.

Ergebnisse der Abb. 16:

1. Im Bereich 1-2 war die Atemfrequenz der Katze genau so groß wie die Oszillationsfrequenz.(18 $min.^{-1}$)
2. Im Bereich von 2-3 wurde die Oszillationsfrequenz auf 20 $min.^{-1}$ erhöht. Die Atemfrequenz passte sich erneut dieser Frequenz an. Diese Synchronisation erfolgte ausschließlich über eine Verkürzung der Inspirationszeit.
3. Im Bereich 3-5 wurde die Oszillationsfrequenz so eingestellt,daß die Periodendauer der Oszillationen länger war, als die maximale Periodendauer der Atmung. Damit war eine Synchronisation der Atmung nicht mehr möglich. Das hatte eine kontinuierliche Verschiebung der Ankunftszeit der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus zur Folge.Das Resultat dieser Phasenverschiebung war eine kontinuierliche Veränderung der Atmungsgrößen. (Atemzugvolumen und Atemstromstärke.

Dieses Ergebnis steht in einem gewissen Widerspruch zu dem Ergebnis der Abb. 15, bei der in einer vergleichbaren Situation eine Synchronisation der Frequenzen im Verhältnis 2:1 auftrat.
In einigen weiteren hier nicht gezeigten Experimenten konnten ebenfalls beide Reaktionsformen gezeigt werden. Ob eine Synchronisation auftrat, war im wesentlichen von den zwei folgenden Faktoren abhängig.

1. Eine hohe CO2 Empfindlichkeit führte zu Synchronisation. Hohe pCO2-Oszillationsamplituden waren ebenfalls mit Synchronisation verbunden.
2. Wenn die Oszillationsfrequenz und die Atemfrequenz gleich waren,oder ein ganzzahliges Frequenzverhältnis zueinander hatten, war eine Synchronisation ebenfalls wahrscheinlich.

Die Effekte der Synchronisation werden im Kapitel 4. aus einem anderen Gesichtspunkt erneut diskutiert.

3.3. Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsgrößen.

3.3.1 Die Methodik der Auswertung.

In den vorherigen Kapiteln wurden die notwendigen Voruntersuchungen vorgestellt, die eine systematische Untersuchung der Oszillationswirkungen auf die einzelnen Atmungsgrößen erlauben. Es stellte sich dabei heraus, daß die entscheidende Größe für die Wirkung der Oszillationen ihre Lage zum Atemzyklus ist. Die folgenden Untersuchungen befassen sich daher mit dem Einfluß des Zeitpunktes des Stimulationsbeginns bezogen auf den Atemzyklus. Folgende Ergebnisse der Kapitel 3.1 - 3.2 müssen bei den Untersuchungen berücksichtigt werden:

1. Oszillationen des arteriellen pCO_2 wirken vor allem in ihrer Anstiegsphase stimulierend auf die Atmung. Es kommt daher vor allem auf die Lage des Beginns des Anstiegs der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus an.
2. Die Bestimmung des Stimulationsbeginns der einzelnen Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus muß jeweils mit Atemzugserien durchgeführt werden, an denen auch die Wirkung der Oszillationen gezeigt werden soll.
3. Die Oszillationsfrequenz muß höher sein als die Periodendauer der Atmung, um eine kontinuierliche Phasenverschiebung der Oszillationen zu gewährleisten und eine Synchronisation der Frequenzen zu vermeiden.
4. Der mittlere pCO_2 soll sich innerhalb der Meßzyklen nicht verändern.

Um die Lage der Oszillationen bzw. des Stimulationsbeginns der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus anzugeben, wurden zwei verschiedene Definitionen verwendet:

1. Stimulationslatenz. Der Stimulationslatenz gibt an wieviel Sekunden nach Beginn der Inspiration die Stimulation einsetzt. Aus der Angabe geht nicht hervor, ob eine Stimulation in die Inspirationsperiode, oder die Exspirationsperiode fällt.

2. Die Phasenlage. Die Phasenlage gibt die Lage des Stimulatiosbeginns innerhalb der Inspirations- bzw. Exspirationsperiode an. Die Angabe erfolgt in % und entspricht dem Quotient aus der Stimulationslatenz und der Periodendauer der In- bzw. Exspirationsperiode. Die Angabe erfolgt in %.

Bei der Berechnung einer inspiratorischen Phasenlage wird die Stimulationslatenz durch die Dauer der Inspirationsperiode dividiert. Bei der Berechnung einer exspiratorischen Phasenlage wird die Inspirationsperiode von der Zeit der Stimulationslatenz abgezogen und dieser Wert durch die Exspirationszeit geteilt.

Der Angabe der Phasenlage der Oszillationen ist in einigen Dingen vorteilhafter, als die Angabe der Stimulationslatenz. Die Angabe der Phasenlage beinhaltet die relative Lage des Stimulationsbeginns zum Atemzyklus, und ist damit unabhängig von der Atemfrequenz. Darüber hinaus kann zusätzlich zu der Phasenlage angegeben werden, ob die Stimulation in die In- oder Exspiration fällt.

Die folgenden Abbildungen 17 und 18 zeigen Beispiele von Atemzugserien, die in den folgenden Kapiteln ausgewertet wurden.

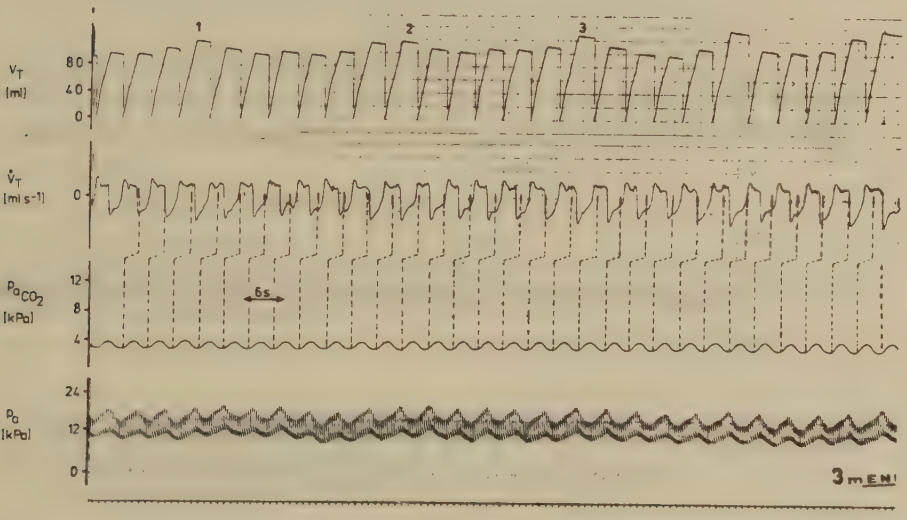


Abb. 17 : Die Wirkung arterieller Oszillationen auf die Atmung an einer vagotomierten Katze.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Atemzugvolumen (Inspiration) (ml)
2. Pneumotachogramm-Registrierung (ml s^{-1})
3. Registrierung der pCO2-Oszillationen (kPa)
4. Blutdruck-Registrierung (kPa)

Der errechnete Zeitpunkt des Beginns der Stimulation ist als gestrichelte Linie im Pneumotachogrammsignal eingezeichnet. Die Beziehung zwischen der Phasenlage der Oszillationen und den Atmungsparametern wird im folgenden noch gezeigt werden.

Die Abb.18 zeigt die Wirkung von Oszillationen bei einer Katze, die nicht vagotomiert wurde.

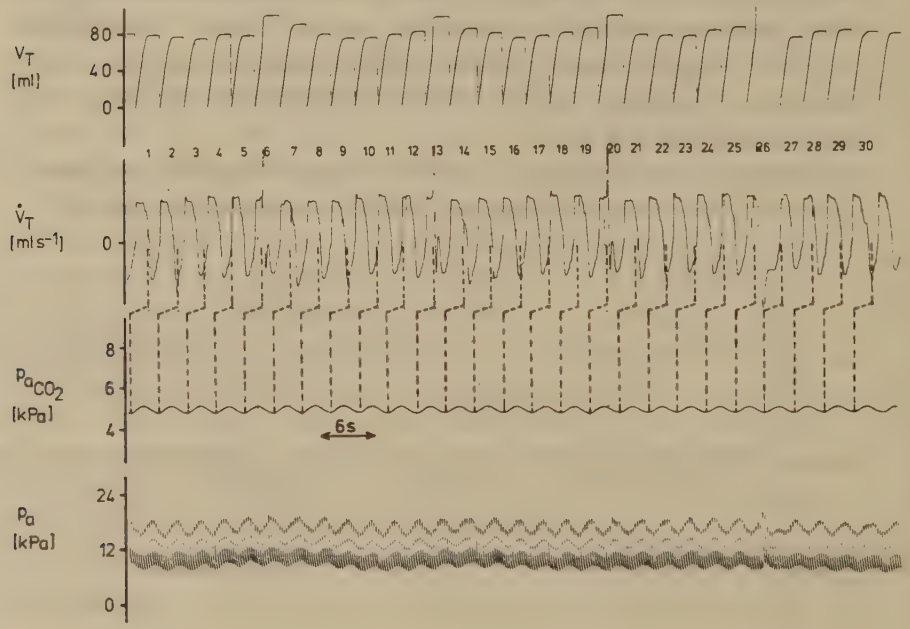


Abb. 18 : Die Wirkung arterieller Oszillationen auf die Atmung bei einer nicht vagotomierten Katze.

Die Beschriftung der Registrierung entspricht der,der Abb. 17.

Die Atemfrequenz lag für das Experiment der Abb.18 bei 22 $min.^{-1}$ Die Atemfrequenz in Abb. 17 lag dagegen bei etwa 15 $min.^{-1}$ Die Oszillationen und der Blutdruck blieben in beiden Registrierungen in ihrem Absolutwert und in der Amplitude konstant. In

beiden Registrierungen sind die großen Atemzugvolumina mit einem Beginn der Stimulation in dem letzten Drittel der Inspiration verbunden. In der Abb. 18 führte diese Phasenbeziehung jedesmal zu einem kurzfristigen, sehr steilem Anstieg der inspiratorischen Atemstromstärke, bei dem keine Auswertung des resultierenden Atemzugvolumens mehr möglich war.(Schnappatmung) Bei der folgenden graphischen Darstellung wurden solche Atemzüge besonders gekennzeichnet. Die Skalierung der Achsen in einem Koordinatensystem wurde bis zu den Grenzwerten durchgeführt, die, wie die Atemzüge 6,13 und 20 in der Abb.18, noch ablesbar waren.Ein Atemzug wie Nr.26 in der Abb.18 wurde dabei nicht berücksichtigt und mit einem Pfeil markiert.
Die Anzahl der ausgewerteten Atemzüge pro Experiment war davon abhängig, wie lange der mittlere pCO2 und der Blutdruck konstant blieben. In einigen Experimenten konnten Serien mit über 100 Atemzügen ausgewertet werden.

3.3.2. Art der Ergebnisdarstellung.

Die Aufgabe der Darstellung war es, die Beziehung zwischen den pCO2-Oszillationen und den verschiedenen Atmungsparametern aufzuzeigen.
Die untersuchten Atmungsparameter waren :

1. Das Atemzugvolumen. (ml)
2. Die Inspirationszeit. (s)
3. Die Exspirationszeit. (s)
4. Die Ventilation. ($ml\ s^{-1}$)

Die dazu in Beziehung gesetzten Größen waren:

1. Die Stimulationslatenz (S. 85).
2. Die Phasenlage (S. 85)

Die Atmungsparameter wurden teilweise als normierte Größe dargestellt. Das folgende Beispiel erklärt die Normierung:

Die Atemzugvolumina in der Abb. 17 schwankten zwischen 75 ml und 100 ml. Die maximale oszillationsbedingte Änderung war damit 25 ml. Diese maximale Änderung wurde gleich 100 % gesetzt. Ein Atemzug mit einem Atemzugvolumen von 75 ml hatte

dann eine Änderung von 0 % durch die Oszillationen erfahren.

Die Normierungen wurden mit den anderen Atmungsgrößen analog durchgeführt.
Die dafür übliche allgemeine Formel lautet :

$$X(\%) = \frac{X(\text{aktuell}) - X(\text{min})}{X(\text{max}) - X(\text{min})} \cdot 100$$

Bei Werten, die wegen der oben gezeigte Schnappatmung nicht ausgewertet werden konnten (siehe Abb. 18 Atemzug Nr. 26), wurde der normierte Wert mit 100 % angenommen und mit einem Pfeil markiert.

3.4. Die Wirkung der Oszillationen auf das Atemzugvolumen.

3.4.1. Die Beziehung zwischen der Stimulationslatenz und den resultierenden Atemzugvolumina.

Die Abb. 19 zeigt die Beziehung zwischen Atemzugvolumina und den Zeitpunkten des Beginns der Oszillationswirkung.

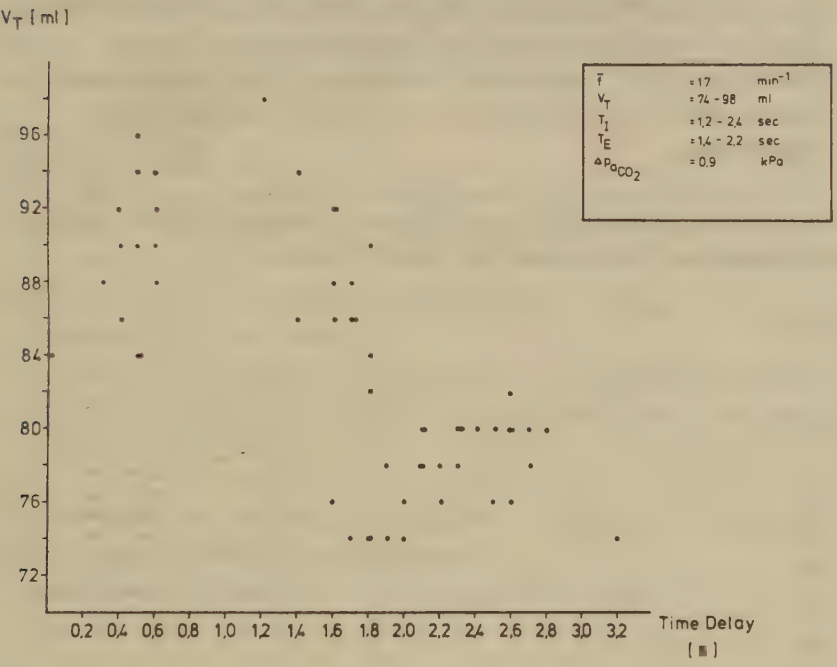


Abb. 19 : Beziehung zwischen der Stimulationslatenz und den resultierenden Atemzugvolumina bei 70 Atemzügen einer Katze.

Die Abszisse gibt den Zeitpunkt des Beginns der Stimulation, bezogen auf den Inspirationsbeginn an.(siehe Kap. 3.4.1.)
Die Ordinate zeigt die Atemzugvolumina.
Die Atemzugvolumina schwankten in dem Experiment in einem Bereich von 74 bis über 98 ml.
Es mag daran erinnert werden, daß die verwendeten Katzen ungewöhnlich groß waren : das Gewicht dieses Katers betrug 5.2 kg. Der Kater war nicht vagotomiert.

Die durchschnittliche Atemfrequenz über einen Meßzyklus gemittelt war 17 min^{-1}. Die Oszillationsamplitude betrug 0.9 kPA pCO2.

Ergebnis der Abb. 19 :

1. Die Wirkung der Oszillationen war vom Zeitpunkt des Beginns der Stimulation, bezogen auf den Atemzyklus abhängig.
2. Die oszillationsbedingten Steigerungen der Atemzugvolumina waren am stärksten, wenn die Stimulation 0,4 - 0.6 s nach Beginn der Inspiration einsetzte. Ein Stimulationsbeginn nach 1.8 s wirkte nicht steigernd auf das Atemzugvolumen.

Die folgende Abb. zeigt die gleichen Atemzüge unter Berücksichtigung der Phasenlage der Oszillationen.

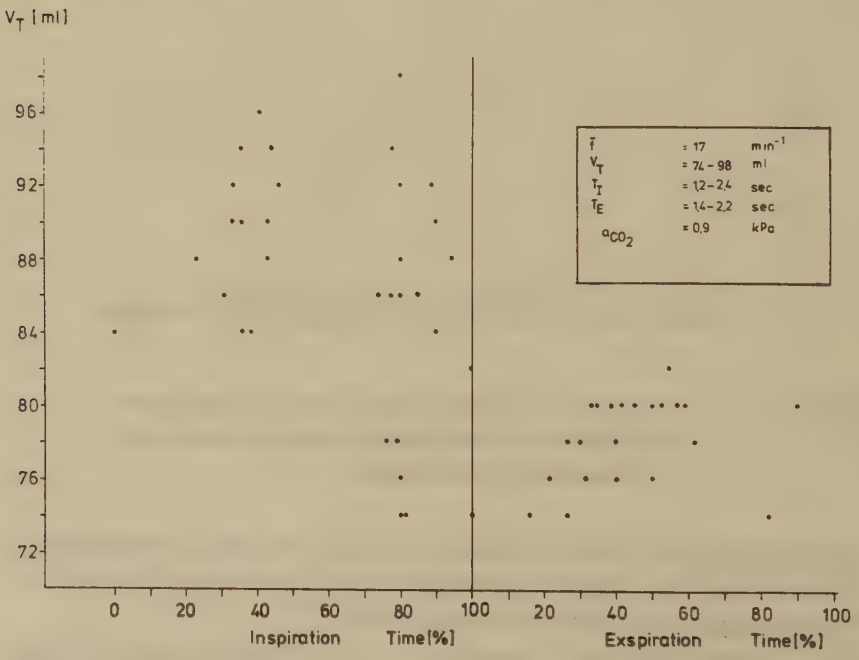


Abb. 20 : Die Beziehung zwischen der Phasenlage der Oszillationen und den Atemzugvolumina bei 70 Atemzüge einer Katze.

Die Abszisse zeigt diesmal den Beginn der Stimulation bezogen auf die Dauer der entsprechenden Inspirations- oder Exspirationsdauer.(siehe Kap.3.3.1.)
Der senkrechte Strich in der Mitte der Abb.20 markiert den Wechsel eines Beginns der Stimulation in der Inspirationsperiode zur Stimulation in der Exspirationsperiode. Es ist bei dieser Art der Darstellung besser zu erkennen, wann die Stimulation, bezogen auf die sich verändernde Inspirations- bzw. Exspirationsperiode, einsetzt.

Ergebnis der Abb. 20:

1. Der Abfall der gemessenen Atemzugvolumina stimmt überein mit dem Übergang des Beginns der Stimulation in die Exspirationsperiode.
2. Die Stimulation zu Beginn der Inspiration wirkte nicht vertiefend auf die Atmung.
3. Die maximalen Atemzugvolumina waren durch eine Stimulation bedingt, die etwa im letzten Drittel der Inspiration begann.

Die folgenden Darstellungen zeigen die Wirkung der Oszillationen bei verschiedenen Atemfrequenzen.

3.4.2. Die Oszillationswirkung bei unterschiedlichen Atemfrequenzen.

Die folgenden 12 Auswertungen gelten für jeweils unterschiedliche Atemfrequenzbereiche.

Die Tabelle gibt Aufschluss über :

a.den mittleren arteriellen CO2 (paCO2) in kPa
b.die mittlere Atemfrequenz (f) in min^{-1}
c.das Atemzugvolumen (VT) in ml
d.die Oszillationsamplituden (AO) in kPa

Abb. Nr.	(pCO2) (kPa)	(f) (min^{-1})	(VT) (ml)	(AO) (kPa)
21v	3.5	13	97-136	1.07
22v	3.08	13	82-110	1.3
23	3.54	16	68-107	1.87
24	3.08	16	70-90	0.37
25	3.73	17	39-67	0.47
26	3.36	17	29-61	0.47
27	---	18	66-88	0.8
28	4.2	20	38-53	0.76
29	4.8	21	68-102	0.75
30	3.54	22	50-57	0.57
31	3.70	35	45-52	0.50
32	3.74	40	65-79	0.93

"v" bedeutet vagotomiert.

Die verschiedenen Experimente wurden mit sehr unterschiedlichen Oszillationsamplituden durchgeführt. Ein Vergleich der Auswertungen ist deshalb nicht ohne Einschränkung möglich. Die Höhe des mittleren pCO2 war ebenfalls sehr unterschiedlich und lag zwischen 3.0 kPa und 4.8 kPa. Die relative Genauigkeit der Bestimmung der Ankunftszeit der Oszillationen war bei höheren Frequenzen geringer, als bei niedrigeren.

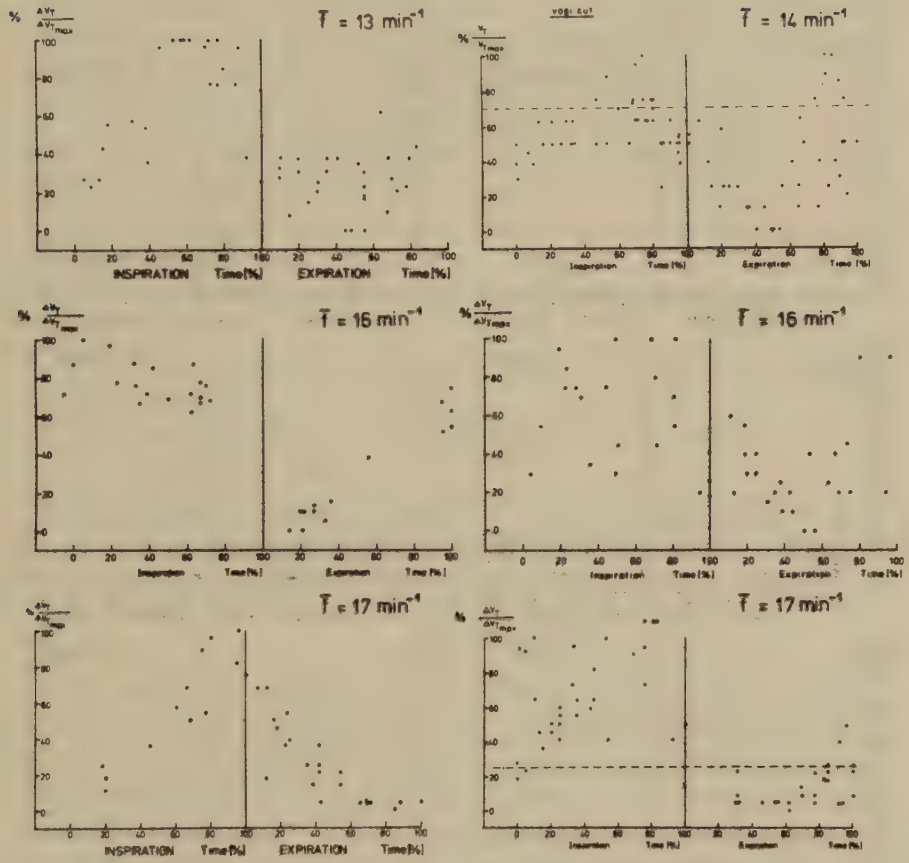


Abb. 21 - 26 : Die Abhängigkeit der Atemzugvolumina von der Phasenlage der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen von 13 - 17 min^{-1}

Die Abszisse entspricht der Zeitdauer vom Beginn der Inspirationen bis zum Beginn der Stimulationen.
Die Ordinate entspricht den oszillationsbedingten Änderungen des Atemzugvolumens bezogen auf die maximale Änderung.

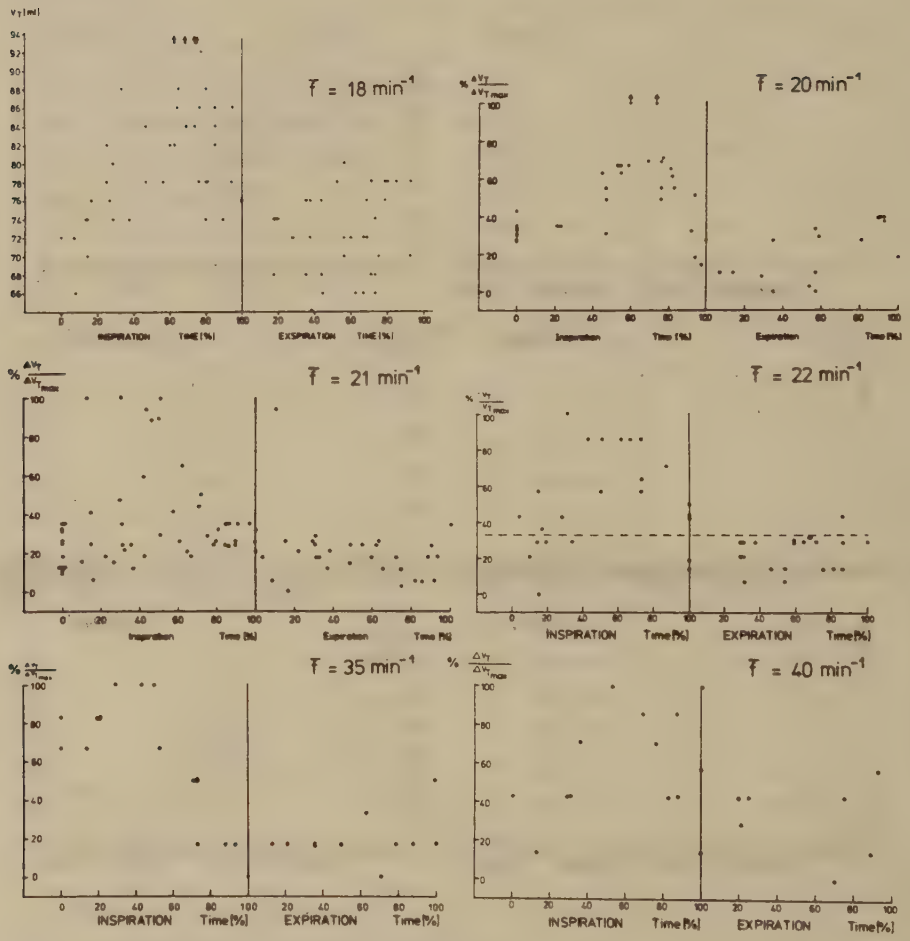


Abb. 27 - 32 : Die Abhängigkeit der Atemzugvolumina von der Phasenlage der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen von 18 - 40 min^{-1}

Die Abszisse entspricht der Zeitdauer vom Beginn der Inspirationen bis zum Beginn der Stimulationen.
Die Ordinate entspricht den oszillationsbedingten Änderungen des Atemzugvolumens bezogen auf die maximale Änderung.

In den Abb.25 und 30 geben die gestrichelten Linien die Atemzugvolumina an, die bei gleichem mittlerem pCO2 ohne Oszillationen resultierten. Diese Bestimmung war durch die Erhöhung der Oszillationsfrequenz um den Faktor 20 während eines Meßzyklus möglich. Die so erzeugten Oszillationen mit sehr kurzer Periodendauer wurden durch das Schlauchsystem weggefiltert, und es resultierte ein gleichbleibendes pCO2 Signal, wie es in den Abb.5 und 15 zu sehen ist.
Der Einfluß der Vagotomie machte sich in den Abb. 21 und 22 nicht grundsätzlich bemerkbar.

Ergebnis der Abb. 21 - 32 :

1. Die Atemzugvolumina änderten sich mit der Phasenlage der Oszillationen.
2. Die Atemzugvolumina waren am größten, bei inspiratorischen Phasenlagen.
3. Die Atemzugvolumina waren klein, wenn die Stimulation in die Exspiration fiel.
4. Die Frequenz der Atmung beeinflußte die Wirkung der Oszillationen auf die Atemzugvolumina nicht grundsätzlich.
5. Beim Übergang von der Inspiration zu Exspiration änderte sich auch die Empfindlichkeit für Oszillationen.

Das Ergebnis der Abb. 23 zeigt Abweichungen von den Ergebnissen der anderen Abbildungen. Die Atemzugvolumina sind bei einem Stimulationsbeginn am Anfang der Inspiration besonders hoch. Eine Erklärung mag die sehr hohe Oszillationsamplitude sein. Die Wirkung der Oszillationen auf die Inspirationszeit des gleichen Experimentes ergab nicht abweichende Werte.
(siehe Seite 100 Abb. 38).

Eine statistische Auswertung von 665 Atemzügen in 13 verschiedenen Experimenten, wird in der Ergebniszusammenfassung auf Seite 112 gezeigt werden.

3.5. Die Wirkung der Oszillationen auf die Inspirationsdauer

3.5.1. Untersuchung von Originalregistrierungen.

Die Wirkung der Oszillationen auf die Dauer der Inspiration ist schon anfangs ausführlich dargestellt worden, da diesem Effekt eine wichtige Funktion bei der Bestimmung der Ankunftszeit der Oszillationen zukam. Die Abb. 5 zeigte beispielsweise Verlängerungen der Inspiration, die verschwanden, als die Blutgasoszillationen zerstört wurden. (siehe Kap.3.4.2.) In den Abb. 5, 6 und 7 sind die auslösbaren Verlängerungen der Inspiration durch Oszillationen besonders deutlich erkennbar. An Hand der Abb. 6 (Kap.2.5.) konnte gezeigt werden, daß die Inspirationsdauer so lange verlängert wurde, bis das pCO2 Signal abfiel.
Die Abb. 33 zeigt eine Registrierung, bei der ebenfalls extrem lange Atemzüge durch Oszillationen ausgelöst wurden.

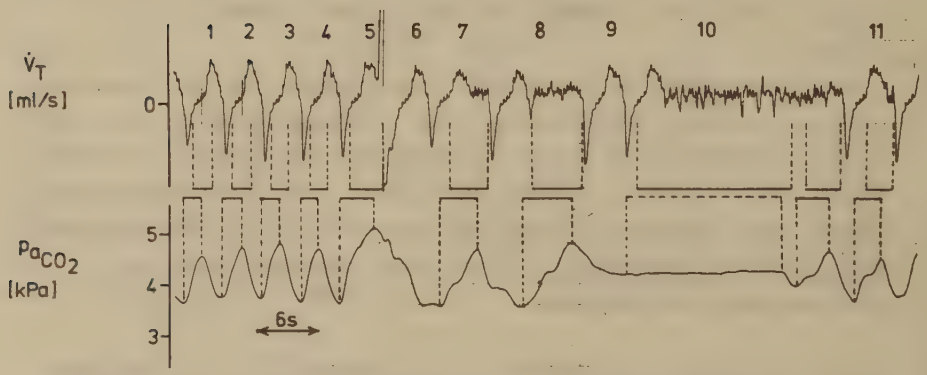


Abb. 33 : Die Beziehung zwischen Inspirationsdauer und dem pCO2 Signalverlauf.

Die obere Registrierung zeigt den Signalverlauf des Pneumotachogramms. Ein nach oben weisender Signalverlauf bedeutet Inspiration. Die untere Registrierung zeigt das pCO2 Signal der Oszillationen.
Die Oszillationen wurden durch einen Generator bis zum Atemzug Nr. 4 periodisch in konstantem Abstand geschaltet und dann willkürlich verändert. Die senkrechten gestrichelten Linien in den unteren Registrierungen grenzen den Zeitbereich des pCO2 Anstiegs ein. Die senkrechten Markierungen in der oberen Registrierung zeigen diesen Zeitbereich um 1,2 s verschoben. Die Verschiebung entspricht der zeitlichen Verzögerung des chemischen Signals, bis diese chemische Stimulation über die peripheren Chemorezeptoren Einfluß auf die Atmung nehmen konnte. (vergleiche Kap. 3.1)
Ergebnis der Abb. 33:

1. Die Atemzüge Nr 1 bis 5 hatten die gleiche Periodendauer, wie die Oszillationen.
2. Der Atemzug Nr. 5 zeigte eine kurzzeitige, endinspiratorische Vertiefung, die mit einer Vergrößerung und länger anhaltendem Anstieg des pCO2 der Oszillationen zusammenfiel.
3. Das Ende der Inspiration der Atemzüge 7 und 8 stimmte mit dem Maximum des pCO2-Signales überein.
4. Der Atemzug Nr. 8 änderte seine schon begonnene Exspiration wieder in eine Verlängerung der Inspiration. Die Dauer der "Apneusis" stimmte zeitlich genau mit der Dauer des Anstiegs des pCO2 Signals überein.
5. Die Atemzüge Nr.6 und 9 lagen in einem Bereich, in dem der pCO2 der Oszillationen abfiel. Beide Atemzüge waren kurz und hatten die kleinsten maximalen Atemstromstärken.
6. Die Inspirationsdauer des Atemzuges Nr.10 dauerte über 18 s Die Umschaltung zur Exspiration fiel wiederum mit einem Abfall des pCO2 Signales zusammen. Obwohl das pCO2-Signal nicht anstieg und gleichbleibend war, konnte möglicherweise die Inspirationsdauer verlängert werden, da der mittlere CO2-Druck sehr hoch war.
7. Der Atemzug Nr. 11 wurde durch einen früh einsetzenden Abfall des pCO2 frühzeitig abgebrochen.

8.Die Exspirationsdauer war in allen Atemzügen konstant.
Die Abb. 34 zeigt die Beziehung kleinerer Oszillationen zum Atemzyklus.

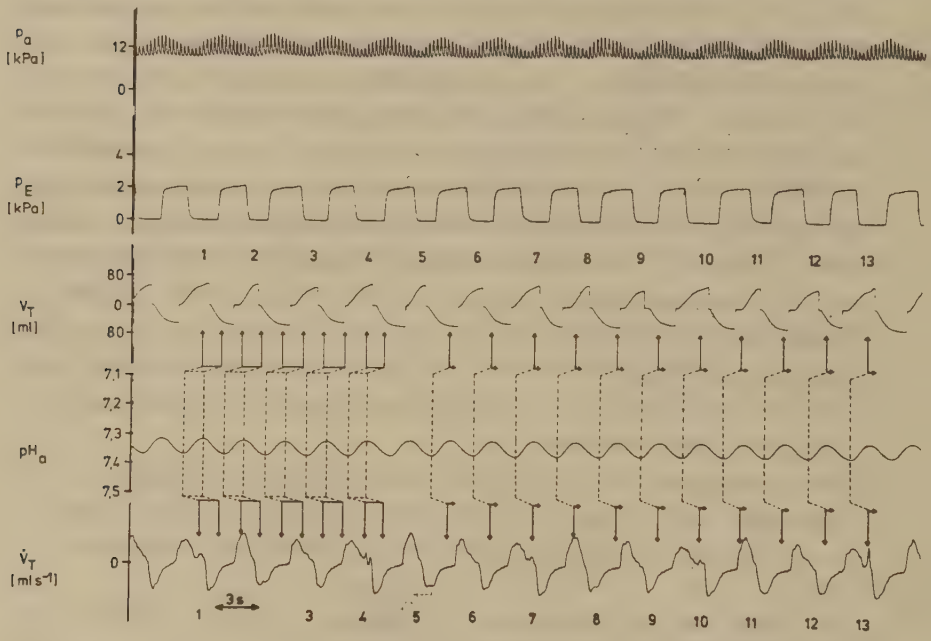


Abb. 34 : Die Beziehung zwischen Inspirationsdauer und Stimulationsbeginn.

Die Registrierungen bedeuten von oben nach unten:
1.Blutdruckregistrierung
2.pCO2-Messung im Atemstrom
3.Atemzugvolumen (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
4.pH-Messung im arteriellen Blut
5.Pneumotachogramm (Signalverlauf nach oben : Inspiration)

Eine pCO2-Messung wurde in diesem Experiment aus technischen Gründen nicht durchgeführt. Die hier bestimmte Oszillationsamplitude von 0.065 pH Einheiten entsprach einer pCO2 Ampli-

tude von etwa 1.21 kPa. Die senkrechten Striche markieren wiederum in den Atemregistrierungen den Beginn oder das Ende der Stimulation. Auf der linken Seite der Abb.34 wurde der gesamte Zeitraum der Stimulation eingezeichnet, auf der rechten Seite wurde nur der Beginn der Stimulation markiert. Bei den Auswertungen der Atemzugserien wurde nur der Zeitpunkt des Beginns einer Stimulation zur Auswertung verwendet.

Ergebnis der Abb. 34:

1. Die Atemzüge 1, 4, 7, 10 und 13 waren um 0.5 s länger, als die anderen Atemzüge. Der im Pneumotachogrammsignal erkennbare Beginn der Verlängerung fiel auf den Zeitpunkt des Beginns einer Stimulation bzw. eines pCO2 Anstiegs.
2. Die Atemzüge 2, 8 und 11 waren nicht verlängert,obwohl die Stimulationszeit über die Inspirationsdauer hinausreichte.
3. Die Inspirationsdauer der Atemzüge 2, 8 und 11 war kürzer als die Inspirationsdauer der Atemzüge Nr. 3, 6, 9 und 12, bei denen in der Inspirationsphase keine Stimulation einsetzte.

3.5.2. Die Abhängigkeit der Inspirationsdauer von der Phasenlage der Oszillationen.

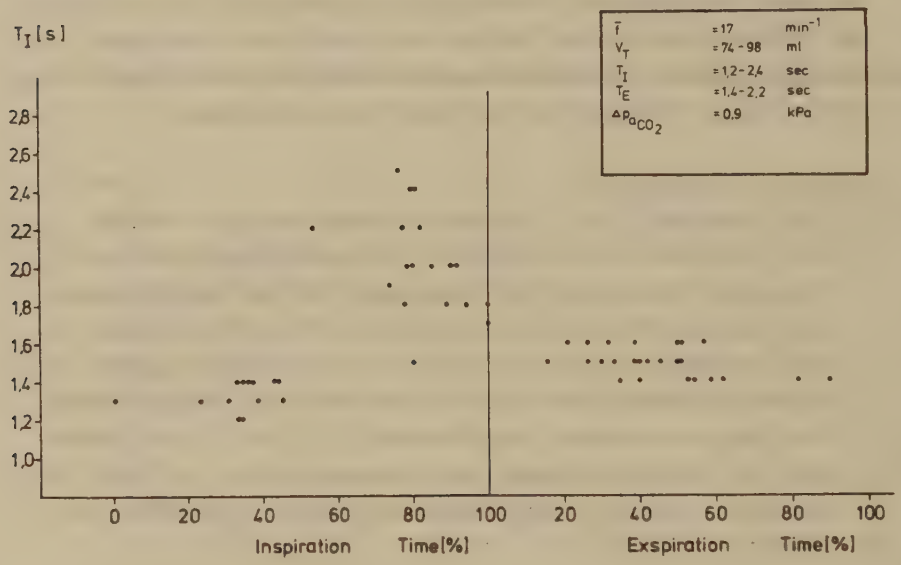


Abb. 35 : Beziehung zwischen Atemzugvolumina und der Phasenlage der Oszillationen.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage.
Die Ordinate zeigt die Inspirationsdauer

Ergebnis der Abb. 35 :

1. Die Inspirationsdauer war abhängig von der Phasenlage der Oszillationen.
2. Die längsten Inspirationszeiten waren mit einem Stimulationsbeginn gegen Ende der Inspirationsperiode verbunden.
3. Die kürzeste Inspiration war mit einem Beginn der Stimulation in dem ersten Drittel der Inspiration verbunden.
4. Ein Beginn der Stimulation in der Exspiration war mit gleichbleibend kurzer Inspirationsdauer verbunden.
5. Die maximale Änderung der Inspirationsdauer betrug bis zu 100 % der kürzesten Inspirationsdauer.

3.5.3. Die Wirkung der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen auf die Inspirationsdauer.

Die folgenende Tabelle zeigt die verschiedenen Experimente und gibt Aufschluss über :

a.den mittleren arteriellen pCO2 (pCO2) in kPa
b.die mittlere Atemfrequenz (f) in min^{-1}
c.die Inspirationsdauer (TI) in s
d.die Oszillationsamplituden (AO) in kPa

Abb. Nr.	(paCO2) (kPa)	(f) (min^{-1})	(TI) (s)	(AO) (kPa)
36v	3.5	13	2.0-3.0	1.07
37v	3.08	13	1.8-2.3	1.30
38	3.54	16	1.8-3.0	1.87
39	3.08	16	1.8-2.2	0.37
40	3.73	17	1.8-2.6	0.47
41	---	18	1.2-2.2	0.8
42	4.6	18	1.4-1.8	0.6
43	4.2	20	1.4-1.9	0.76
44	4.8	21	1.2-1.7	0.75
45	3.54	22	1.3-1.6	0.57
46	3.70	35	0.6-1.1	0.50
47	3.64	40	0.7-0.8	0.93

"v" bedeutet vagotomiert.

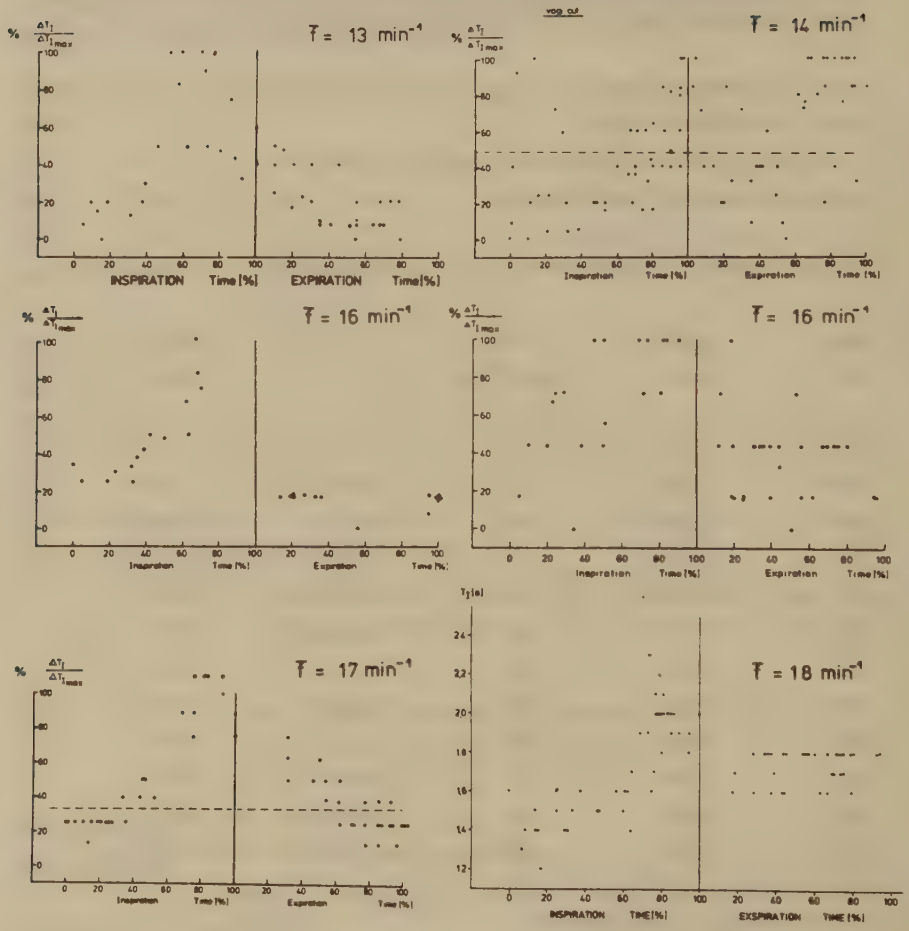


Abb. 36 - 41 : Die Abhängigkeit der Inspirationsdauer von der Phasenlage der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen vom 13 - 18 min^{-1}.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage der Oszillationen.
Die Ordinate zeigt die oszillationsbedingte Änderung der Inspirationsdauer bezogen auf die maximale Änderung.

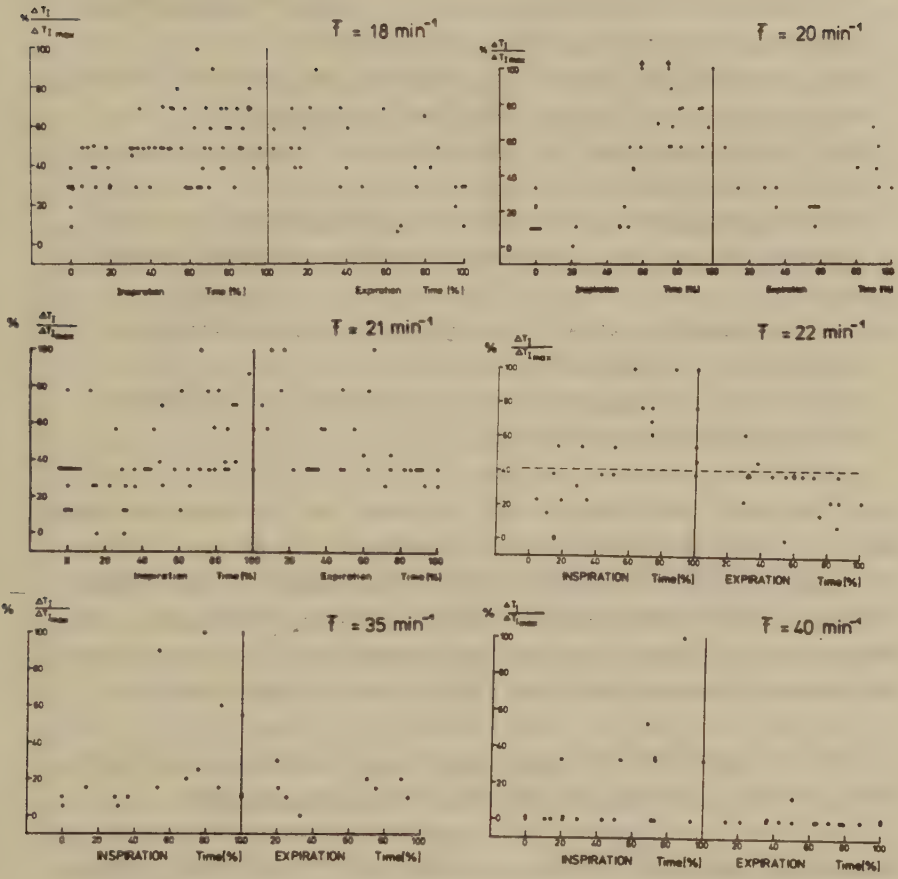


Abb. 42 - 47 : Die Abhängigkeit der Inspirationsdauer von der Phasenlage der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen von 18 - 40 min^{-1}.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage der Oszillationen.
Die Ordinate zeigt die oszillationsbedingte Änderung der Inspirationsdauer bezogen auf die maximale Änderung.

Ergebnisse der Abb. 36-47 :

1. In allen zwölf Auswertungen war die Inspirationsdauer von der Phasenlage der Oszillationen abhängig.
2. Die Inspirationsdauer war am längsten,wenn die Stimulation im letzten Drittel der Inspiration einsetzte.
3. Die Inspirationsdauer war kurz,wenn die Stimulation in der Exspiration begann.
4. Der Übergang von der Inspiration zur Exspiration war mit dem Verlust der Empfindlichkeit für eine Stimulation verknüpft.
5. Die Atemfrequenz hatte keinen grundsätzlichen Einfluß auf die Wirkung der Oszillationen.
6. Ein Einfluß der Vagotomie auf die Wirkung der Oszillationen war nicht feststellbar.

In allen zwölf Experimenten war die Dauer der Stimulation lang genug, um noch bei einem Stimulationsbeginn im ersten Drittel der Inspirationsperiode die Inspirationsdauer zu verlängern. Trotzdem war die Inspiration bei einer solchen Phasenlage besonders kurz. Lange Inspirationen wurden nur bei einem Stimulationsbeginn gegen Ende der Inspirationsperiode ausgelöst.

In Abb. 11 auf Seite 73 wurde bereits ein weiteres sehr wichtiges Ergebnis gezeigt, das berücksichtigt werden muß:
In der Abb. 11 wurden nur die Atemzüge verlängert, bei denen die Stimulation erst in der 2. Hälfte der Inspirationsperiode begann. War aber schon vorher eine Stimulation im ersten Teil der Inspirationsperiode erfolgt, so wurde keine Verlängerung ausgelöst. Siehe die Atemzüge Nr.4 und 8. In der Originalregistrierung konnte das an 25 von über 150 weiteren Atemzügen bestätigt werden.
In der Abb. 34 ist etwas ähnliches zu erkennen, da dort die Atemzüge, die vom Beginn über die gesamte Inspirationsperiode hinaus stimuliert wurden, keine Verlängerung zeigen.(Atemzüge Nr. 2, 5, 8 und 11).

Das mag mit folgenden drei Ursachen zusammenhängen.

1. Es ist zu erwarten, daß die Verlängerung der Inspirationsdauer von der Reizstärke d.h. von der Steigung der Oszillationen und der Höhe des pCO_2 abhängt. (Unter Annahme eines adaptierenden Rezeptors). Bei konstanter Periodendauer, haben Oszillationen mit großen Oszillationsamplituden eine größere Steigung, als Oszillationen mit kleinen Amplituden. Das führt bei großen Oszillationsamplituden eher zu einer Verlängerung, der Inspirationsdauer als bei kleinen Oszillationen.
Die Oszillationen der Abb. 6 und 33 waren so groß, daß sehr große Verlängerungen ausgelöst werden konnten.
In den Abb. 7, 8, 11, 17, 18 und 34 dagegen waren die Oszillationsamplituden nicht so groß und die Inspiration wurde nur relativ verlängert, ohne bis zum Ende der Stimulationsdauer anzuhalten.

2. Die Steigung der Oszillationen nimmt nach der Hälfte des pCO_2 Anstieges auf Grund der sinusartigen Signalform wieder ab. Ist die Steigung allein für den Reiz maßgeblich dann ist die Reizdauer kürzer, als sie sich aus der Dauer des Anstiegs ergibt. Es ist deshalb wahrscheinlich, daß für eine Verlängerung eine bestimmte Reizgröße erforderlich war, die bei kleinen Oszillationsamplituden und entsprechend geringerer Steigung früher unterschritten wurde.
Die effektive Stimulationsdauer ist dadurch auch abhängig von der Oszillationsamplitude und der Steigung der Oszillationen.

3. Nachdem eine Stimulation zu Beginn der Inspiration erfolgt ist, mag eine neuronale Hemmung weiterer Afferenzen erfolgen. (siehe Diskussion).

Die folgende Abbildung soll einen besonderen Fall der Oszillationswirkungen auf die Inspirationsdauer zeigen:

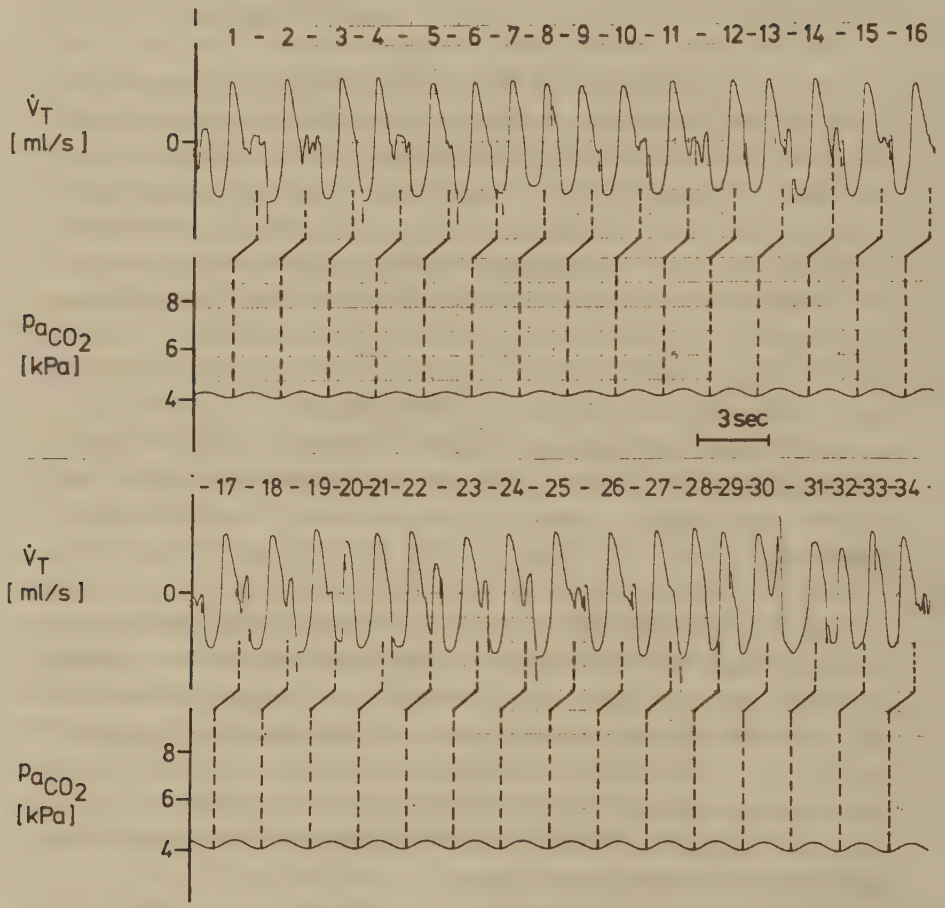


Abb. 48 : Die Wirkung der Oszillationen bei hoher Atemfrequenz auf die Atmung.

Die obere Registrierung gibt den Signalverlauf des Pneumotachogramms wieder. Die untere Registrierung zeigt relativ kleine pCO2-Oszillationen.

Die Atmungsfrequenz ohne Oszillationswirkung lag bei 35 min^{-1}.

Ergebnis der Abb. 48:

1. Die Oszillationen verursachten zum Teil Inspirationsverlängerungen.(Nr. 1, 2, 4, 5, 9, 10, 15.)
2. Der Beginn der Stimulation lag dabei in der Regel in der Exspirationsperiode, die schon kurz begonnen hatte.
3. In einigen Atemzügen wurde eine Exspiration auch abgebrochen und eine erneute Inspiration durch die Oszillationen erzeugt.(Nr. 11, 13, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24.)

Dieses Ergebnis zeigt eine Umschaltung einer schon begonnenen Exspiration in eine erneute Inspiration. Das bedeutet, daß während der Exspirationsphase ein Zugang zu inspiratorisch wirksamen Neuronen besteht. Diese Umschaltung wurde allerdings nur einmal bei dieser hohen Atmungsfrequenz beobachtet. Die Diskussion wird sich damit erneut befassen.

3.6. Die Wirkung der Oszillationen auf die Exspirationsdauer.

Die Wirkung der Oszillationen auf die Exspirationsdauer war weit geringer, als die Wirkung der Oszillationen auf die Inspirationsdauer. Aus diesem Grunde ist auch eine Demonstration der Oszillationswirkung an Hand von Orginalregistrierungen nicht lohnend. Es werden daher im folgenden nur zusammenfassende Darstellungen gezeigt.
Die Wirkung der Oszillationen auf die Exspiration war besonders gut in Pneumotachogrammregistrierungen zu erkennen, da bei bestimmten Phasenlagen Veränderungen der Signalform auftraten. Diese Befunde werden im Kapitel 3.10. beschrieben.

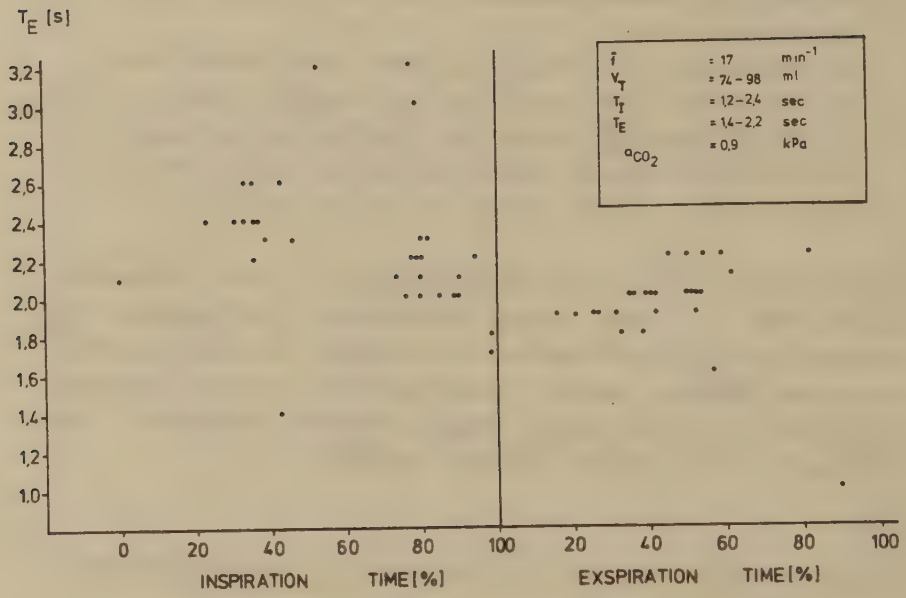


Abb. 49 : Die Beziehung zwischen der Phasenlage und der Exspirationsdauer bei 70 Atemzügen einer Katze.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage.
die Ordinate zeigt die Dauer der Exspiration in Sekunden.

Ergebnis der Abb.36:

1. Die Dauer der Exspiration war von der Phasenlage der Oszillationen abhängig.
2. Die Exspirationzeit war am längsten, wenn die Stimulation in der zweiten Hälfte der Inspirationsperiode erfolgte.
3. Die Exspiration war am kürzesten, wenn die Stimulation in der Exspiration begann.

Die Wirkung der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen auf die Exspirationsdauer.

Die folgenden 10 Auswertungen gelten für jeweils unterschiedliche Atemfrequenzbereiche.

Die Tabelle gibt Aufschluss über :

a.den mittleren arteriellen CO2 (paCO2) in kPa
b.die mittlere Atemfrequenz (f) in min^{-1}
c.die Exspirationsdauer (TE) in s
d.die Oszillationsamplitude (AO) in kPa

Abb. Nr.	(paCO2) (kPa)	(f) (min^{-1})	(TE) (s)	(AO) (kPa)
50v	3.5	13	2.00-3.7	1.07
51v	3.08	13	2.00-2.8	1.31
52	3.54	16	1.40-2.1	1.87
53	3.08	16	1.50-1.8	0.37
54	3.36	17	1.20-1.5	0.47
55	---	17	1.40-2.2	0.9
56	---	18	1.30-2.1	0.8
57	4.6	18	1.50-1.9	0.6
58	4.8	21	1.25-1.5	0.75
59	3.54	22	1.30-1.56	0.57
60	3.73	35	0.75-1.0	0.50
61	3.64	40	0.70-0.85	0.93

" v " bedeutet vagotomiert.

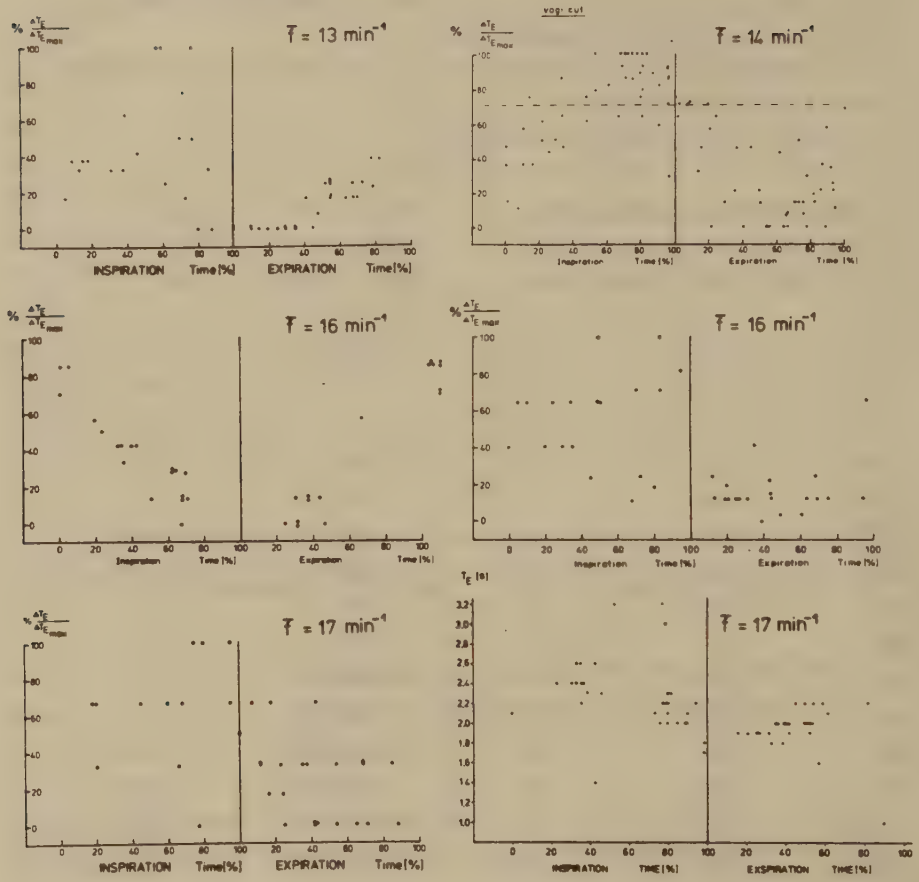


Abb. 50 - 55 : Die Abhängigkeit der Exspirationsdauer von der Phasenlage der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen von 13 - 17 min^{-1}.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage der Oszillationen.
Die Ordinate zeigt die oszillationsbedingte Änderung der Exspirationsdauer bezogen auf die maximale Änderung.

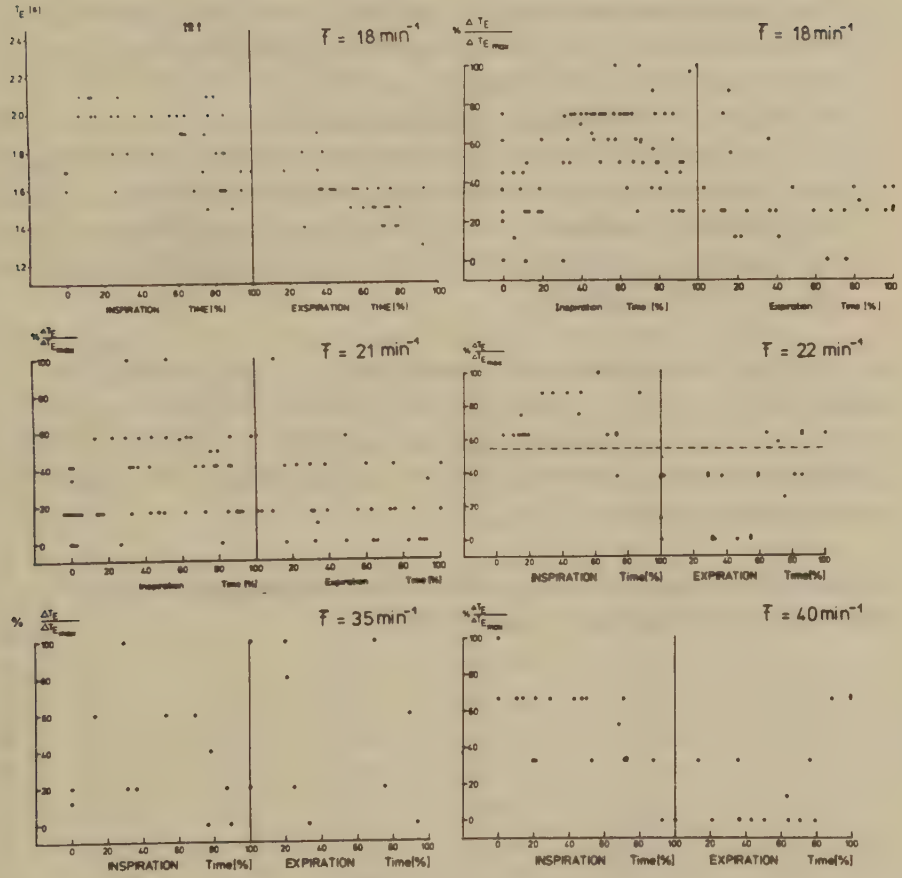


Abb. 56 - 61 : Die Abhängigkeit der Exspirationsdauer von der Phasenlage der Oszillationen bei unterschiedlichen Atemfrequenzen von 18 - 40 min^{-1}.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage der Oszillationen.
Die Ordinate zeigt die oszillationsbedingte Änderung der Exspirationsdauer bezogen auf die maximale Änderung.

Ergebnisse der Abb. 50-61:

1. Die Exspirationsdauern waren von der Phasenlage der Oszillationen abhängig.
2. Die Exspirationsdauer war am längsten, wenn die Stimulation in der Mitte der Inspirationsperiode einsetzte.
3. Die kürzesten Exspirationsdauern wurden bei einem Stimulationsbeginn in der Exspiration festgestellt.
4. Die Stimulation ohne Oszillationen (bei gleichem mittlerem pCO2) erbrachte Exspirationsdauern, die etwa den mittleren Exspirationsdauern mit Oszillationen entsprachen.
5. Die Atemfrequenz hatte keinen klaren Einfluß auf die Wirkung der Oszillationen.

Es gab bei 30 durchgeführten Experimenten 5 Experimente, bei denen sich die Exspirationsdauer nicht meßbar veränderte, obwohl sich das Atemzugvolumen und die Inspirationsdauer beträchtlich geändert hatten. Auf eine Darstellung dieser Ergebnisse wurde verzichtet.

Eine statistische Auswertung von 665 Atemzügen aus 13 Experimenten wird im Kapitel 3.7. gezeigt.

3.7. Statistische Auswertung der Oszillationswirkung auf die verschiedenen Atmungsparameter.

Die Abb. 62, 63, 64 zeigen eine statistische Auswertung von 665 Atemzügen aus 13 Experimenten.

Die Daten setzen sich folgendermaßen zusammen :

a.die Anzahl der verwendeten Atemzüge.(Nr.) in x
b.den mittleren arteriellen pCO2 (paCO2) in kPa
c.die mittlere Atemfrequenz (f) in min^{-1}
d.die Oszillationsamplituden (AO) in kPa

Nr x	(paCO2) (kPa)	(f) (min^{-1})	(AO) (kPa)	(VT) (ml)	(TI) (s)	(TE) (s)
22 v	3.5	13	1.06	97-136	2.0-3.0	2.0-3.7
37 f	3.54	16	1.87	68-107	1.8-3.0	1.4-2.1
43 f	3.08	16	0.37	70-90	1.8-2.2	1.5-1.8
56 f	3.73	17	0.47	39-67	1.8-2.7	1.2-1.5
37	3.36	17	0.47	29-61	1.8-2.6	1.3-1.4
78 f	---	17	0.9	74-98	1.2-2.4	1.4-2.2
57 f	---	18	0.8	66-88	1.8-2.2	1.3-2.1
100	4.1	18	0.6	60-80	1.4-1.8	1.5-1.9
49 f	4.2	20	0.76	38-53	1.4-1.9	1.3-1.6
79 f	4.8	21	0.75	68-102	1.2-1.7	1.3-1.5
40	3.54	22	0.57	50-57	1.3-1.5	1.3-1.4
20	3.70	35	0.50	45-52	0.6-1.1	0.7-1.0
47	3.64	40	0.93	65-79	0.7-0.8	0.7-0.9

v bedeutet vagotomiert.

Die mit einem kleinen f markierten Versuche wurden noch einmal gesondert ausgewertet, um eine Statistik über einen einheitlicheren Atemfrequenzbereich von 16 - 20 min^{-1} zu bekommen. Diese Ergebnisse werden im Kapitel 3.8 gezeigt.

Die Berechnung der Mittelwerte der Atemzüge war durch die Normierung der Atmungsparameter möglich, wie sie in den Abb. 19 - 61 gezeigt wurden.

Die Mittelwerte wurden jeweils für einen Phasenlagenbereich von 10 % berechnet. Dabei wurde eine überlappende Berechnung im Abstand von 5 % der Phasenlage durchgeführt. Die in den folgenden Abbildungen eingezeichneten Mittelwerte gelten also für einen Bereich von ± 5 % der eingezeichneten Phasenlagen.

Abb. 62.

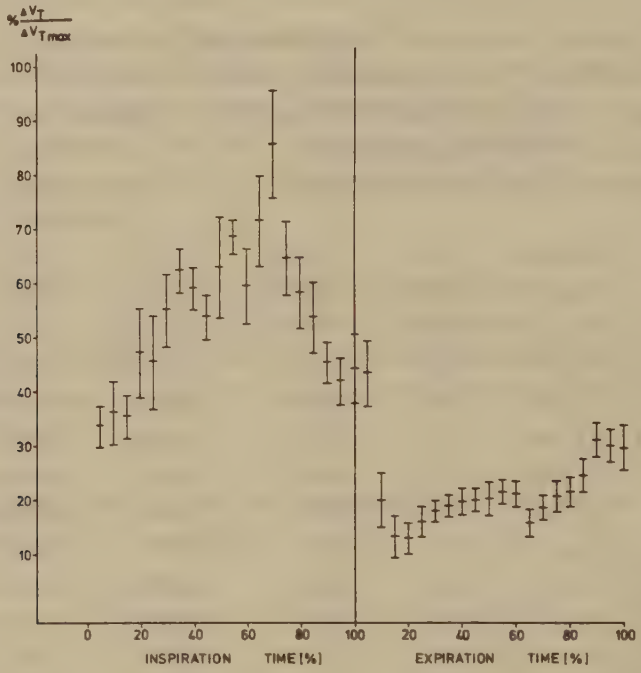


Abb. 62 : Die mittlere Änderung der Atemzugvolumina in Abhängigkeit von der Phasenlage der Oszillationenen. (Mittelwerte ± mittl. Fehler des Mittelwertes aus 665 Atemzügen von 13 Katzen.)

Die Ordinate zeigt die mittlere Änderung der Atemzugvolumina. Die Abszisse zeigt die Phasenlage des Stimulationsbeginns der Oszillationen.

Abb. 63

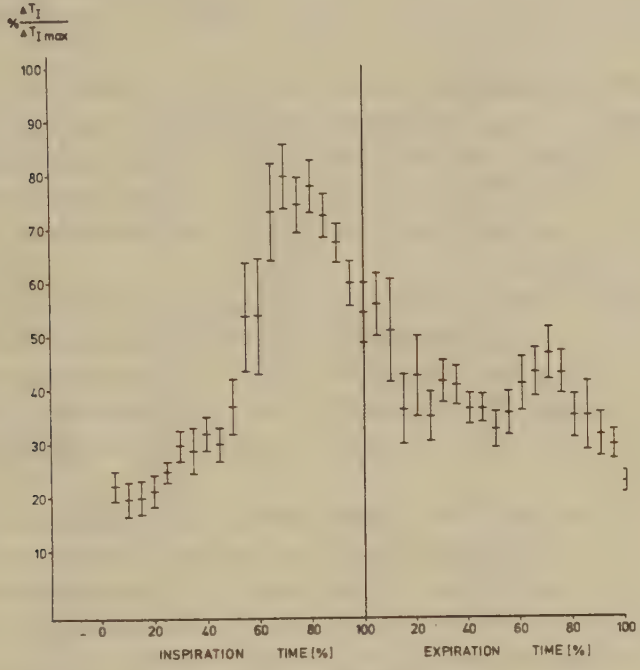


Abb. 63 : Die mittlere Änderung der Inspirationszeiten in Abhängigkeit von der Phasenlage der Oszillationen . (Mittelwerte ± mittl. Fehler des Mittelwertes aus 665 Atemzügen von 13 Katzen.)

Die Ordinate zeigt die mittlere Änderung der Inspirationsdauer.
Die Abszisse zeigt die Phasenlage des Stimulationsbeginns der Oszillationen.

Abb. 64

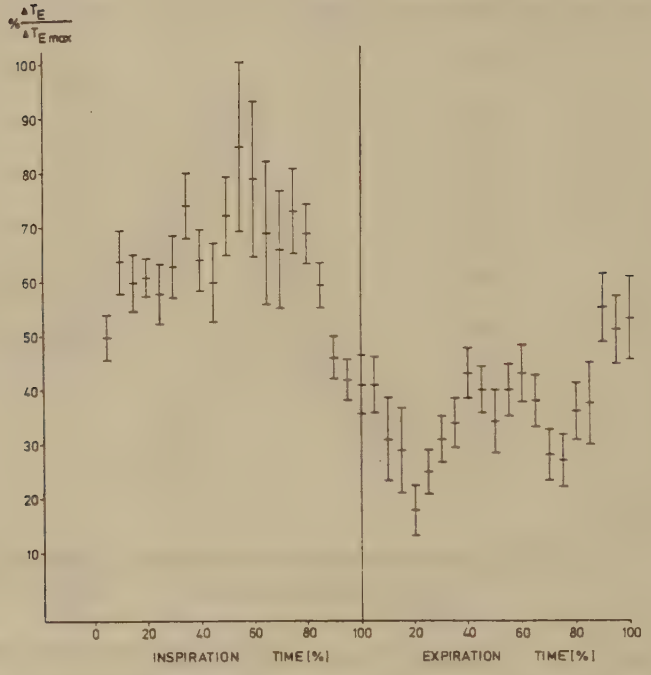


Abb. 64 : Die mittlere Änderung der Exspirationsdauer in Abhängigkeit von der Phasenlage der Oszillationen . (Mittelwerte ± mittl. Fehler des Mittelwertes aus 665 Atemzügen von 13 Katzen.

Die Ordinate zeigt die mittlere Änderung der Exspirationsdauer.
Die Abszisse zeigt die Phasenlage des Stimulationsbeginns der Oszillationen.

Ergebnisse der Abb. 62 - 64 :

Die unten angegebenen Zahlen geben die Änderung in % der maximalen Änderung der Mittelwerte der Abb. 62 - 64 an.

1. Ein Stimulationsbeginn im ersten Drittel der Inspirationsperiode bewirkt folgende Änderung der Atmungsgrößen:

a.des Atemzugvolumens von 26 - 57 % von ΔVT max
b.der Inspirationszeiten von 0 - 15 % von ΔTI max
c.der Exspirationszeiten von 47 - 67 % von ΔTE max

2. Ein Stimulationsbeginn im zweiten Drittel der Inspirationsperiode bewirkt folgende Änderung der Atmungsgrößen:

a.des Atemzugvolumens von 57 - 100 % von ΔVT max
b.der Inspirationszeiten von 15 - 100 % von ΔTI max
c.der Exspirationszeiten von 67 - 100 % von ΔTE max

3. Ein Stimulationsbeginn im letzten Drittel der Inspirationsperiode bewirkt folgende Änderung der Atmungsgrößen:

a.des Atemzugvolumens von 100 - 40 % von ΔVT max
b.der Inspirationszeiten von 100 - 59 % von ΔTI max
c.der Exspirationszeiten von 100 - 33 % von ΔTE max

4. Ein Stimulationsbeginn in der ersten Hälfte der Exspirationsperiode bewirkt folgende Änderung der Atmungsgrößen:

a.des Atemzugvolumens von 40 - 7 % von ΔVT max
b.der Inspirationszeiten von 59 - 21 % von ΔTI max
c.der Exspirationszeiten von 33 - 0 - 35 % von ΔTE max

5. Ein Stimulationsbeginn in der zweiten Hälfte der Exspirationsperiode bewirkt folgende Änderung der Atmungsgrößen:

a.des Atemzugvolumens von 7 - 20 % von ΔVT max
b.der Inspirationszeiten von 21 - 15 % von ΔTI max
c.der Exspirationszeiten von 35 - 52 % von ΔTE max

3.8. Die Wirkung der Oszillationen auf die Ventilation.

Die Bestimmung der Ventilation, als Produkt aus Atemzugvolumen und Atemfrequenz, setzt eine Serie von gleichbleibenden Atemzügen voraus, bei denen eine mittlere Atemfrequenz und ein mittleres Atemzugvolumen bestimmt werden kann. Diese Bedingung ist bei der vorliegenden Untersuchung aus folgendem Grund häufig nicht erfüllt, da die untersuchten Atemzugserien aus sich kontinuierlich ändernden Atemzügen bestehen. Dennoch wurden aus Atemzugvolumen und Periodendauer die Ventilation für einzelne Atemzüge berechnet, die bei einer Atemzugserie des betreffenden Atemzuges erfolgen würde. Es kann an anderer Stelle gezeigt werden, daß bei konstanter Phasenlage die Atemzüge annäherend eine konstante Periodendauer und konstante Atemzugvolumina beibehalten, was dieses Vorgehen rechtfertigt. Siehe Abb. 91 - 94.

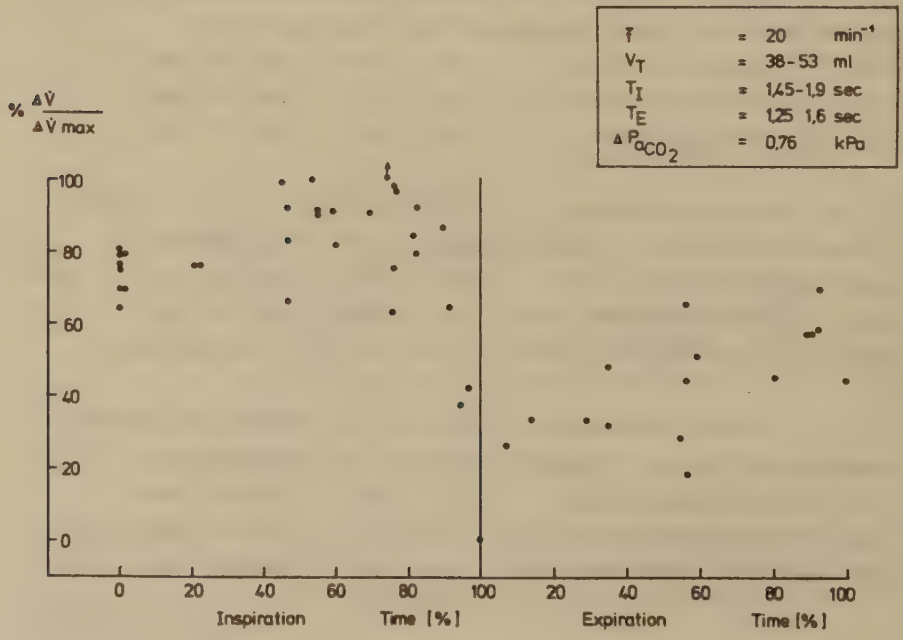


Abb. 65 : Die Wirkung der Oszillationen auf die Ventilation in Abhängigkeit von der Phasenlage bei 50 Atemzügen einer Katze.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage der Oszillationen.
Die Ordinate zeigt die Änderung der Ventilation in % der maximalen Änderung.

Ergebnis der Abb. 65 :

1. Die Ventilation war bei einem Stimulationsbeginn während der gesamten Inspirationsperiode erhöht.
2. Die Ventilation war bei einmm Stimulationsbeginn während der Expirationsphase niedrig.

Die zugehörigen Atemzugvolumina und Inspirationszeiten können aus den Abb. 28 und 43 entnommen werden.
Die folgende Abbildung zeigt die Auswertung von 665 Atemzügen, von 12 Katzen.

Abb. 66

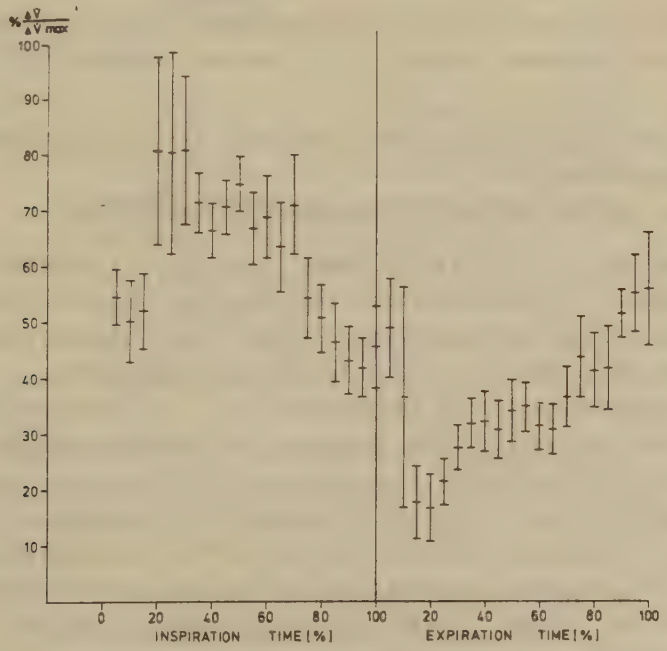


Abb. 66 : Die mittlere Änderung der Ventilation in Abhängigkeit von der Phasenlage der Oszillationenen. (Mittelwerte mittl. Fehler des Mittelwertes aus 665 Atemzügen von 13 Katzen.

Die Ordinate zeigt die mittlere Änderung der Ventilation aus 665 Atemzügen von 13 Katzen.
Die Abszisse zeigt die Phasenlage des Stimulationsbeginns der Oszillationen.

Die Ventilation wurde nach dem gleichen Verfahren normiert, wie dies auch bei den anderen Atmungsparametern durchgeführt wurde. (siehe Seite 86)

Ergebnis der Abb. 66 :

1. Die Ventilation war bei einem Stimulationsbeginn in der frühen Inspirationsperiode am größten.
2. Die Ventilation war bei einem Stimulationsbeginn in der frühen Exspiration am geringsten.

Der Einfluß der einzelnen Atmungsgrößen auf die Ventilation wird im folgenden Kapitel 3.9.2. genauer dargestellt.

3.9. Vergleich der Oszillationswirkung auf die einzelnen Atmungsparameter.

3.9.1. Die Beziehung der Atmungsgrößen zueinander.

In den Abb. 62 - 64 ist zu sehen, daß sich die Oszillationswirkungen auf die einzelnen Atmungsgrößen unterscheiden. Eine genaue Analyse der unterschiedlichen Oszillationswirkung auf die Atmungsgrößen soll im folgenden gezeigt werden.
Die Mittelwerte in den Abbildungen 62 - 64 entsprachen den gemittelten Werten der Änderung der Atmungsparameter in bestimmten Bereichen der Phasenlage. Die Mittelwerte einer Atmungsgröße wurden mit den Mittelwerten einer anderen Atmungsgröße in den folgenden Abbildungen in Beziehung gesetzt.
Für die folgenden Auswertungen wurden nur die Mittelwerte der mit einem kleinen f gekennzeichneten Versuche aus der Tabelle auf Seite 111 verwendet.

Abb. 67

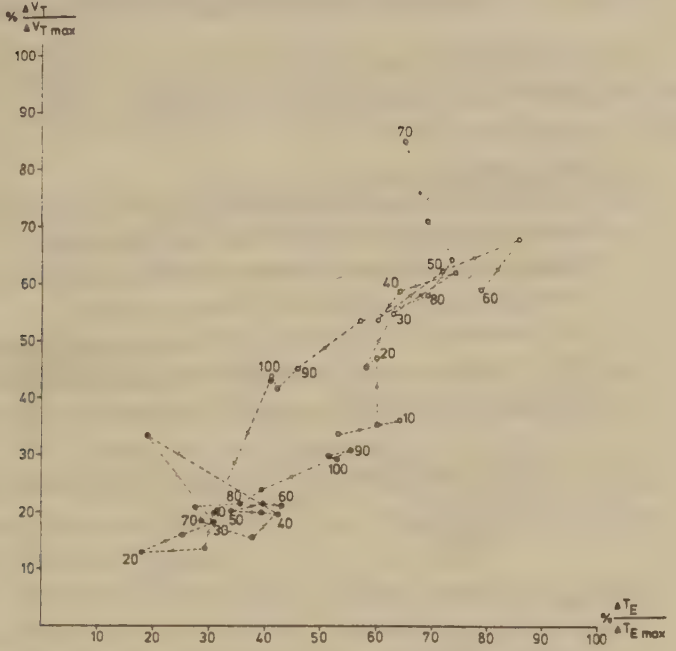


Abb. 67 : Die Beziehung der mittleren Änderung der Atemzugvolumina zu den mittleren Änderunder Exspirationszeiten bei jeweils gemeinsamen Phasenlagen in % der maximalen Änderungen.
Die Zahlen geben die Phasenlage in % an (siehe Abb. 62 und Abb. 64.)

Die Ordinate gibt die mittlere Änderung der Atemzugvolumina in % der maximalen Änderung an. Die Mittelwerte wurden bei den eingezeichneten Phasenlagen aus 400 Atemzügen von 8 Katzen ermittelt.
Die Abszisse gibt die mittlere Änderung der Exspirationsdauer in % der maximalen Änderung bei den gleichen Phasenlagen an. Jeder der eingezeichneten Punkte entspricht dem Mittelwert eines Bereiches der Phasenlage der Abb. 62 - 64 . An jedem zweiten Kreis ist die Phasenlage des Bereiches, in dem die Mittelwerte berechnet wurden, angegeben. Die ungefüllten Kreise entsprechen den Bereichen der Phasenlage, die in die Inspiration fielen. Die gefüllten Kreise entsprechen den Bereichen

der Phasenlage, die in die Exspiration fielen. Die gestrichelte Linie zeigt die Reihenfolge der nächst folgenden Phasenlagen an.

Ergebnis der Abb 67 :

1. Geringe Änderungen der Atemzugvolumina waren mit geringen Änderungen der Exspirationszeiten verbunden.
2. Große Änderungen der Atemzugvolumina waren mit großen Änderungen der Exspirationszeiten verbunden.
3. Die Änderung der Atemzugvolumina und der Exspirationszeiten, die durch eine Stimulation in der Exspiration bewirkt wurden, waren niedrig.(gefüllte Kreise).

Eine statistische Korrelationsanalyse wird in der Tabelle auf Seite 125 gezeigt.

Abb. 68

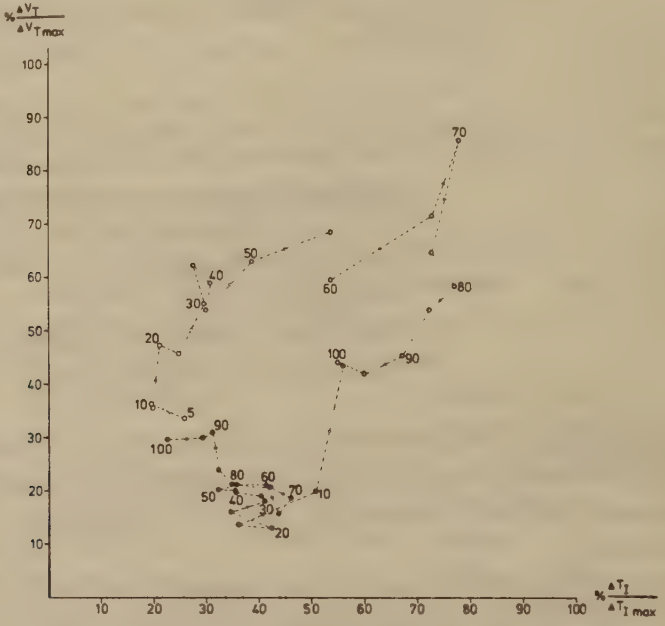


Abb. 68 : Die Beziehung der mittleren Änderung der Atemzugvolumina zu der mittleren Änderung der Inspirationszeiten bei jeweils gemeinsamen Phasenlagen in % der maximalen mittleren Änderungen.
Die Zahlen geben die Phasenlage in % an (siehe Abb. 62 und Abb. 63).

Die Ordinate gibt die mittlere Änderung der Atemzugvolumina in % der maximalen Änderung an. Die Mittelwerte wurden bei den eingezeichneten Phasenlagen aus 400 Atemzügen von 8 Katzen ermittelt.
Die Abszisse gibt die mittlere Änderung der Inspirationszeiten an, wie sie bei den gleichen Phasenlagen resultierten
Die sonstigen Beschriftungen entsprechen der Abb. 67

Ergebnisse der Abb. 68 :

1. Bei einer Variation der Phasenlage von 40 - 65 % in der Inspirationsperiode änderten sich die Inspirationszeiten um 35 %. Die Atemzugvolumina änderten sich nur um 5 %.
2. Bei einer Phasenlagenänderung von 70 - 90 änderten sich die Inspirationszeiten um 10 %, die Atemzugvolumina änderten sich dagegen um 40%.
3. Bei den Atemzügen, die in der Exspirationsperiode stimuliert wurden (gefüllte Kreise), waren kleine Änderungen der Atemzugvolumina mit kleinen Änderungen der Inspirationszeiten verbunden.

Es bestand also keine Korrelation zwischen Änderungen der Atemzugvolumina und Änderungen der Inspirationszeiten.(siehe auch Korrelationsanalyse auf Seite 125)
Zwischen Änderungen der Inspirationsdauer und der Exspirationsdauer der 400 Atemzüge kann dann natürlich ebenfalls keine Korrelation gegeben sein, wie die folgende Abbildung zeigt.

Abb. 69

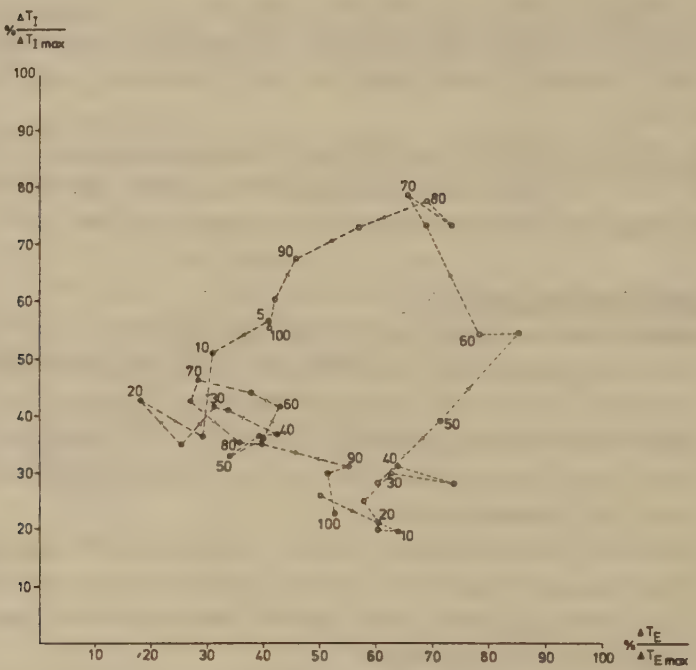


Abb. 69 : Die Beziehung der mittleren Änderung der Inspirationszeiten zu den mittleren Änderungen der Exspirationszeiten bei jeweils gemeinsamen Phasenlagen in % der maximalen mittleren Änderung.
Die Zahlen geben die Phasenlage in % an
(siehe Abb. 63 und Abb. 64)

Die Ordinate gibt die mittlere Änderung der Inspirationszeiten in % der maximalen Änderung an. Die Mittelwerte wurden bei den eingezeichneten Phasenlagen aus 400 Atemzügen von 8 Katzen ermittelt.
Die Abszisse gibt die mittlere Änderung der dazugehörigen Exspirationswerte an.

Abb. 70

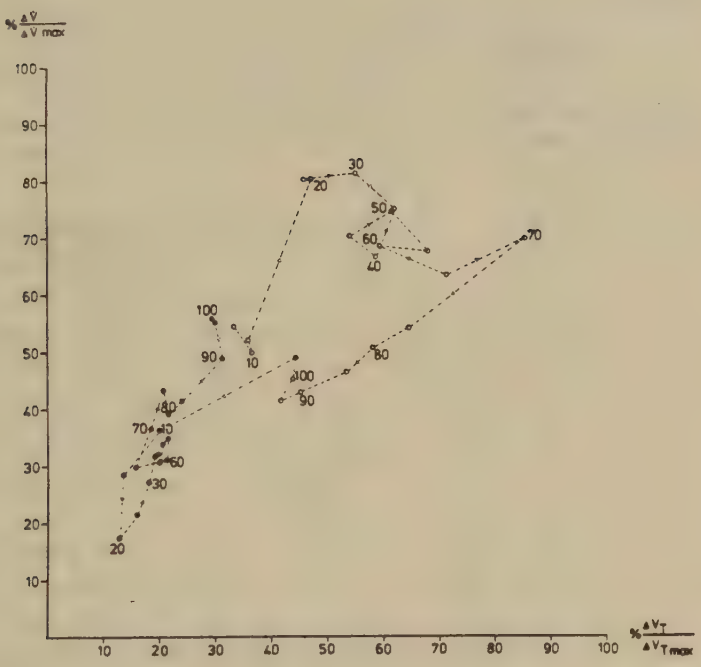


Abb. 70 : Die Beziehung der mittleren Änderung der Ventilation zu der mittleren Änderung der Atemzugvolumina bei jeweils gemeinsamen Phasenlagen der Oszillationen in % der mittleren Änderung.
Die Zahlen geben die Phasenlage in % an (siehe Abb. 66 und Abb. 62).

Die Ordinate gibt die mittlere Änderung der Ventilation in % der maximalen Änderung an. Die Mittelwerte wurden bei den eingezeichneten Phasenlagen aus 400 Atemzügen von 8 Katzen ermittelt.
Die Abszisse gibt die dazugehörigen mittlere Änderung der Atemzugvolumina an.

Abb. 71

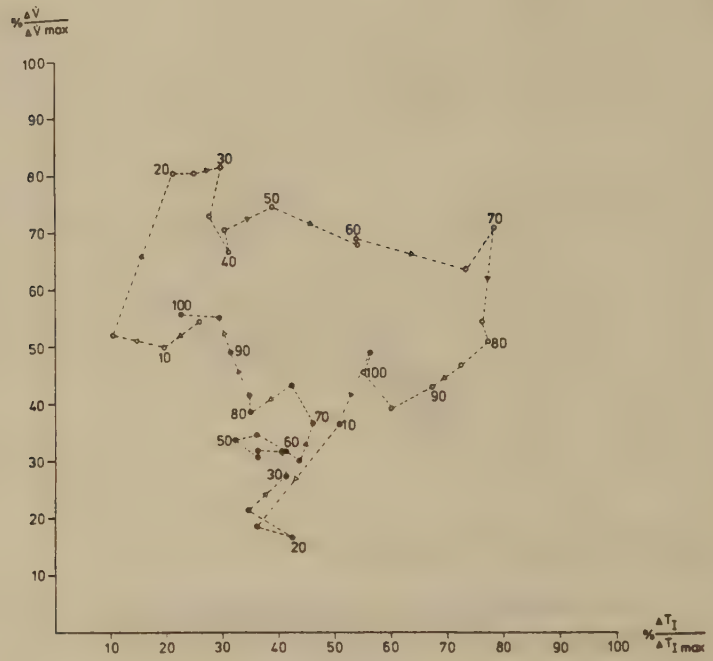


Abb 71 : Die Beziehung der mittleren Änderung der Ventilation und der mittleren Änderung der Inspirationszeiten bei jeweils gemeinsamen Phasenlagen der Oszillationen in % der mittleren Änderung.
Die Zahlen geben die Phasenlage in % an (siehe Abb.66 und Abb. 63).

Die Ordinate gibt die mittlere Änderung der Ventilation in % der maximalen Änderung an. Die Mittelwerte wurden bei den eingezeichneten Phasenlagen aus 400 Atemzügen von 8 Katzen ermittelt.
Die Abszisse gibt die dazugehörige mittlere Änderung der Inspirationswerte an.

3.9.2. Korrelationsanalyse.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse einer Korrelationsanalyse.

Die Korrelationsanalyse wurde mit 2 Datengruppen durchgeführt:

1. Mit 40 Mittelwerten aus 400 Atemzügen, die in den Abbildungen 62 - 64 gezeigt wurden. (Liste 1)
2. Mit 400 Einzelwerten der Atmungsparameter aus den gleichen Experimenten. (Liste 2)

Folgende Abkürzungen werden verwendet.:

Anzahl der Wertepaare	- N
Steigung der Geraden	- a
Schnittpunkt mit der Y Achse	- y
Schnittpunkt mit der x Achse	- x
Standardfehler	- S
Korrelationskoeffizient	- r
Bestimmtheitsmaß	- B

Atemzugvolumen	- VT
Inspirationszeit	- TI
Exspirationszeit	- TE
Ventilation	- $\dot{V}$

	N1	a1	x1	y1	S1	r1	B1
VT:TE	40	0.75	-27.9	21.0	8.219	0.872	0.7633
VT:TI	40	0.39	-72.9	28.1	14.817	0.450	0.2028
TI:TE	40	0.16	-274.6	43.1	16.585	0.155	0.0240
$\dot{V}$:VT	40	0.89	5.9	-5.3	11.231	0.815	0.6651
$\dot{V}$:TI	40	-0.04	1015.5	44.9	16.576	-0.048	0.0022
$\dot{V}$:TE	40	0.78	-14.8	11.6	9.316	0.831	0.6921
	N2	a2	x2	y2	S2	r2	B2
VT:TE	400	0.55	-53.9	29.6	29.312	0.511	0.2638
VT:TI	400	0.27	-125.2	33.6	26.966	0.300	0.0902
TI:TE	400	0.14	-355.1	45.1	33.875	0.113	0.0127

Ergebnisse der Abb. 67 - 71 und der Tabelle :

1. Eine Korrelation zwischen den Atemzugvolumina und den Exspirationszeiten ist vorhanden. r1 = 0.87 bzw. r2 = 0.51
2. Eine Korrelation zwischen den Atemzugvolumina und Inspirationszeiten ist nicht nachweisbar. r1 = 0.45 bzw. r2 = 0.3
3. Die Korrelation zwischen Ventilation und Atemzugvolumina ist vorhanden. r1 = 0.81 r2 = 0.113
4. Eine Korrelation zwischen Ventilation und den Inspirationszeiten ist nicht nachweisbar . r1 = 0.048

3.9.3. Die Untersuchung der Oszillationswirkung auf den Anteil der einzelnen Atmungsgrößen an der Ventilation.

Abb. 72

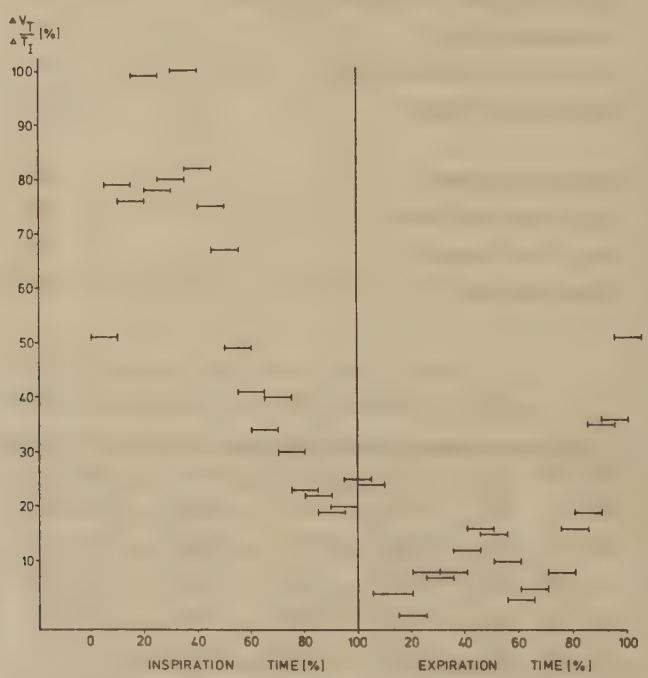


Abb. 72 : Der Quotient aus den Mittelwerten der Atemzugvolumina und den Mittelwerten der Inspirationszeiten über der Phasenlage.

Die Ordinate zeigt den Quotienten aus den Mittelwerten der Atemzugvolumina und den Mittelwerten der Inspirationszeiten. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel :

$$Q = \frac{\left(\frac{VT}{TI}\right) - \left(\frac{VT}{TI}\right)_{min}}{\left(\frac{VT}{TI}\right)_{max} - \left(\frac{VT}{TI}\right)_{min}}$$

Die Abszisse zeigt die Phasenlage an, für die die Mittelwerte errechnet wurden.

Abb. 73

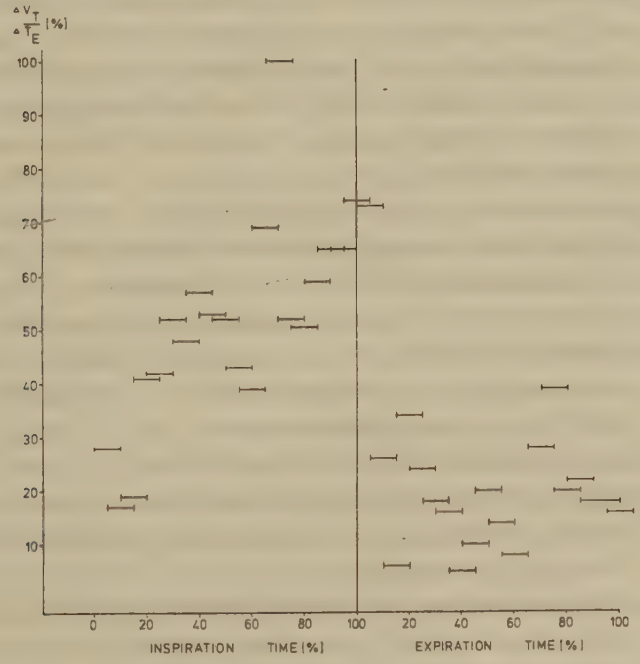


Abb. 73 : Der Quotient aus den Mittelwerten der Atemzugvolumina und den Mittelwerten der Exspirationszeiten über der Phasenlage.

Die Ordinate zeigt den Quotienten aus den Mittelwerten der Atemzugvolumina zu den Mittelwerten der Exspirationszeiten, wobei die Berechnung nach der oben aufgeführten Gleichung erfolgte.
Die Abszisse gibt die Phasenlage an, für die die Mittelwerte berechnet wurden.

Ergebnisse der Abb. 72 - 73 :

1. Das Verhältnis der Atemzugvolumina zu den Inspirationszeiten ändert sich bei einem Stimulationsbeginn von etwa 50 % der Inspiration. Ab diesem Zeitpunkt nimmt die Inspirationszeit stark zu und die Atemzugvolumina nehmen ab. Bis zu dieser Phasenlage von 50 % ergänzen sich beide Atmungsparameter in ihrer Wirkung auf die Ventilation. Die Inspirationsdauer nimmt ab und die Atemzugvolumina zu. Bei einer Phasenlage von 50% - 100% Inspiration nimmt die Inspirationszeit stark zu und wirkt so vermindernd auf die Ventilation, ohne daß eine entsprechende Zunahme des Atemzugvolumens erfolgt.
2. Das Verhältnis der Atemzugvolumina zu den Exspirationszeiten zeigt einen kontinuierlichen Anstieg des Anteils der Atemzugvolumina in der Inspirationsphase. Damit zeigt sich, daß die Exspirationszeitverlängerungen bei inspiratorischen Phasenlagen nicht ein solches Ausmaß haben, daß die gleichzeitigen Atemzugvolumenerhöhungen in ihrer Wirkung auf die Ventilation ausgeglichen werden.

Zusammenfassend läßt sich feststellen :

1. Die Ventilation wird bei einem frühen Stimulationsbeginn in Inspirationsperioden vorwiegend von der kurzen Inspirationszeit bestimmt.
2. Mit zunehmend späterem Stimulationsbeginn nimmt die Inspirationsdauer zu und damit der inspirationszeitbedingte Ventilationsanteil ab. Die Steigerung des Atemzugvolumens bis zu einer Phasenbeziehung von 70 % verhindert nur teilweise die Verminderung der Ventilation.
3. Die relativ kurzen Exspirationszeiten bei einer Stimulation gegen Ende der Inspirationsperiode vergrößern wiederum die Atemfrequenz und damit die Ventilation.

Darüberhinaus läßt sich feststellen, daß die Steuerung der einzelnen Atmungsparameter nicht einem einheitlichen Mechanismus zu unterliegen scheint. Die Maximalwerte der einzelnen Atmungsparameter liegen bei unterschiedlichen Phasenlagen.
Dieser Sachverhalt wird noch deutlicher bei der Betrachtung von Einzelexperimenten.
Beispielsweise erreicht das Atemzugvolumen in der Abb. 20 schon ein Maximum bei einer Phasenlage von 30 %. Die dazugehörige Inspirationszeit in der Abb. 35 erreicht ihr Maximum erst bei einer Phasenlage von 80 %. Ein weiteres Beispiel ist in der Abb. 23 zu sehen. Dabei zeigt das Atemzugvolumen einen etwas uncharakteristischen Verlauf mit einem kontinuierlichen Abfall der Atemzugvolumina bei einem zunehmend späteren Stimulationsbeginn. . Die Abb. 38 zeigt die dazugehörigen Inspirationswerte, die einen Verlauf zeigen, wie er in den anderen Abbildungen ebenfalls erkennbar ist. Aus diesen beiden Versuchsergebnissen wird deutlich , daß die Inspirationszeiten und das Atemzugvolumen unabhängig voneinander gesteuert werden. Dies hat für die resultierende Ventilation eine wichtige Bedeutung. Unter bestimmten Bedingungen können sich die Atmungsparameter Inspirationszeit und Atemzugvolumen in ihrer Wirkung auf die Ventilation kompensieren. Wird allerdings der Anstieg der Inspirationszeit durch irgendeinen Mechanismus unterdrückt, so resultieren besonders hohe Ventilationsraten bei einem inspiratorischen Stimulationsbeginn.
Eine solche Unterdrückung der Inspirationsverlängerungen kann beispielsweise durch den nervus vagus bewirkt werden, wenn das Atemzugvolumen so hohe Werte erreicht, daß über den Hering-Breuer Reflex eine Abschaltung der Inspiration erfolgt.
In dem Kapitel 3.10 wird darauf näher eingegangen werden.

3.10.1. Die Beeinflussung der Atemstromstärke durch Oszillationen.

Die Atemstromstärke ist ein brauchbares Maß für die Intensität der die Inspiration bzw. Exspiration auslösenden neuronalen Aktivität. Dabei können die Atemmuskeln als gute, weil vollständige, Integratoren der neuronalen Efferenzen angesehen werden. Die Wirkung des nervus phrencus steht dabei natürlich im Vordergrund, wenn auch in der Exspiration Atemstromänderungen durch die Einwirkung von Oszillationen erkennbar sind, die durch andere Atemmuskeln und Nerven verursacht wurden. Die Pneumotachogrammregistrierung kann als Indikator für die "Augenblicksantwort" des ZNS auf oszillatorische Afferenzen verwendet werden. Die Trägheit des Systems Zwerchfell, Lunge und Luft begrenzt leider die Genauigkeit der Messung, da eine Signaldämpfung im Sinne einer Tiefpassfilterung erfolgt. Dabei wird besonders der Beginn der Inspiration verzerrt und nicht so dargestellt, wie es der Anzahl der Impulse pro Zeiteinheit entsprechen würde, da zu diesem Zeitpunkt besonders hohe Frequenzanteile im Pneumotachogrammsignal enthalten sind.

Die Signalform und Dauer der Atemstromstärke ist auch abhängig vom Hering-Breuer Reflex und damit vom nervus vagus. CLARK und v.EULER publizierten 1971 eine Untersuchung in der eine Beeinflussung der Inspirationszeit durch das Atemzugvolumen nachgewiesen werden konnte. In dieser Arbeit wurde dargestellt, daß bei einer bestimmten Größe des Atemzugvolumens über den Hering-Breuer Reflex die Inspiration abgeschaltet wird. Die kritische Schwelle des Atemzugvolumens, bei der die Inspiration abgebrochen wird hängt von der Zeit ab, die seit Inpirationsbeginn vergangen ist. Diese Schwelle sinkt exponentiell mit dem Abstand vom Inspirationsbeginn. Diese Zunahme der Empfindlichkeit des CNS für Afferenzen des nervus vagus im Verlauf der Inspirationsperiode stimmt gut mit anderen Ergebnissen über die Wirkung einer Reizung anderer peripherer Afferenzen überein. Auch bei diesen Reizen konnte eine Zunahme der Empfindlichkeit bei fortschreitender Ankunftszeit in der Inspirationsperiode festgestellt werden. (HOWARD et al 1969, DUTTON, HODSON, DAVIES u. CHERNICK 1970, MAREK et al 1979.)

Die hier gezeigten Wirkungen der Oszillationen bestätigen diesen Sachverhalt ebenfalls.

In den folgenden Kapiteln soll der Einfluß des Hering-Breuer Reflexes auf die Inspirationszeit unter der Wirkung von Oszillationen diskutiert werden.
Nach den bisher in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen läßt sich keine Übereinstimmung zu den Ergebnissen von CLARK und EULER feststellen. Wie in der Einleitung besprochen, haben die Autoren eine Beziehung zwischen Atemzugvolumen und Inspirationsdauer gezeigt, die annähernd nach einer hyperbolischen Funktion verläuft.Danach ist die Inspirationszeit umso kürzer, je größer die Atemzugvolumina sind, die durch künstliche oder natürliche Beatmung erzeugt wurden.
Das Verhältnis der oszillationsbedingten Atemzugvolumina zu den entsprechenden Inspirationszeiten zeigt keine solche Beziehung.(Kapitel 3.7 und Diskussion).
Beispielsweise kann in der Abb. 20 und der dazugehörigen Abb. 19 im Einzelexperiment gezeigt werden, daß hohe Atemzugvolumina bei einem Stimulationsbeginn gegen Ende der Inspirationsperiode mit zunehmend länger dauernden Inspirationszeiten verbunden waren. Das ist eher eine entgegengesetzte Beziehung zwischen VT und TI, als sie von CLARK und v.EULER beschrieben wurde.
Es ist allerdings damit nicht ausgeschlossen, daß eine Beeinflussung der kritischen Schwelle, bei der eine Umschaltung erfolgt, durch den CLARK und v.EULER Mechanismus möglich ist. CLARK und v.EULER konnten in ihrer Arbeit keinen Einfluß des mittleren pCO2 feststellen. Ob damit jede Beeinflussung durch periphere pCO2-Afferenzen ausgeschlossen ist, soll untersucht werden. Im Einzelnen soll mit Hilfe von Originalregistrierungen ermittelt werden, ob inspirationsverlängernde Stimulationen durch Oszillationen über den Hering-Breuer Reflex beeinflußt werden.

3.10.2. Die Wirkung der Oszillationen auf die Atemstromstärke in der Inspirationsperiode.

Die Orginalregistrierungen in den Abb. 5 , 6 , 7 , 8 , 11 , 17 , 18 , 26 und 33 zeigen experimentelle Ergebnisse an nicht vagotomierten Katzen. Die Pneumotachogrammsignale der einzelnen Experimente sollen nacheinander besprochen werden.

In der Abb. 5 war der Signalverlauf der Atemstromstärke durch einen raschen Anstieg der Stromstärke gekennzeichnet. Danach folgte ein weniger rascher Strömungsabfall bis zur Strömungsumkehr in die Exspiration. Die Oszillationen im linken Teil der Abb.5 veränderten den zweiten Teil des Strömungsverlaufes, indem sie trotz einer teilweise schon eingeleiteten Exspiration, eine erneute Inspirationsverlängerung bewirkten.Die Verlängerung dieser Inspiration verursachte eine weitere Zunahme des Atemzugvolumens.
In der Abb. 6 war dagegen eine Inspirationsverlängerung nicht mit einer Zunahme des Atemzugvolumens verbunden, da die Atemstromstärke nach dem ersten Gipfel während der Inspirationsverlängerung auf Null sank. (Apneusis).

Nach den beiden Abbildungen 5 und 6 lassen sich also zwei Formen der Oszillationswirkung auf die Inspirationsperiode unterscheiden.:

a. Inspirationsverlängerungen in der 2.Hälfte der Inspirationsperiode mit positiver Atemstromstärke und einer dadurch bedingten Zunahme des Atemzugvolumens während der Inspirationsverlängerung.
b. Inspirationsverlängerungen ohne weitere Zunahme des Atemzugvolumens.

Zu dem Atmungstyp a gehören folgende Originalregistrierungen:
5, 7, 8, 11, 17, 18, 34, 74.
Zu dem Atmungstyp b gehören folgende weitere Originalregistrierungen:
6 , 33

In der Gruppe a können wiederum zwei Formen der endinspiratorischen Atemantwort auf Oszillationen unterschieden werden:

1. Die Abb.5, 7, 8, 11, 17 und 34 zeigen einen abgestuften, kleineren 2. Strömungsgipfel in der Inspirationsverlängerung.
2. Die Abb. 18 ,74 ,75 zeigen eine endinspiratorische Reaktion, die mehr einer Alles- oder Nichts- Reaktion auf Oszillationen entspricht.

Diese beiden Formen lassen sich auch nach folgenden Kriterien der Oszillationswirkung auf die Atemstromstärke unterscheiden:

1. Ein proportionaler, abgestufter Reaktionstyp.
2. Ein mehr digitaler Alles oder Nichts Typ.(Schnappatmung)

In den Abb. der Gruppe 1 (1. Reaktionstyp) lassen sich folgende Gemeinsamkeiten feststellen (Abb. 5, 7, 8, 11, 17, 34, 48, und 91.):

1. Die Inspirationsperiode wird bei endinspiratorischer Reizung verlängert und bekommt einen 2. Strömungsgipfel.
2. Der 2. Strömungsgipfel ist kleiner als der 1. Strömungsgipfel.
3. Der 2. Strömungsgipfel ist abgestuft und unterschiedlich hoch.
4. In der Abb. 48 wurde eine schon eingeleitete Exspiration wieder ausgeschaltet und eine erneute Strömungsumkehr mit Inspirationsverlängerung durch Oszillationen bewirkt.

In den Abb. der Gruppe 2 lassen sich im Gegensatz dazu folgende Merkmale feststellen. (Abb. 18, 74, 75 und 93) :

1. Die Inspirationsperiode wird nach einem kurzen, sehr schnellen Strömungsanstieg nicht verlängert, sondern nach spätestens 300 ms abgeschaltet.
2. Der 2. Strömungsgipfel ist größer als der 1. Strömungsgipfel.
3. Der 2. Strömungsgipfel ist maximal.
4. Der 2. Strömungsgipfel erfolgt im direkten Anschluß an den ersten Strömungsgipfel.Es erfolgt vorher kein wesentlicher Strömungsrückgang.

Damit sind beide Reaktionstypen in 4 Punkten unterschiedlich.

Es gab einige Experimente mit Atemzügen des Reaktionstyps 2 , die einen Mischtyp zeigten, der in der Abb. 70 demonstriert werden soll.(siehe auch Abb. 8, 11 und 93).

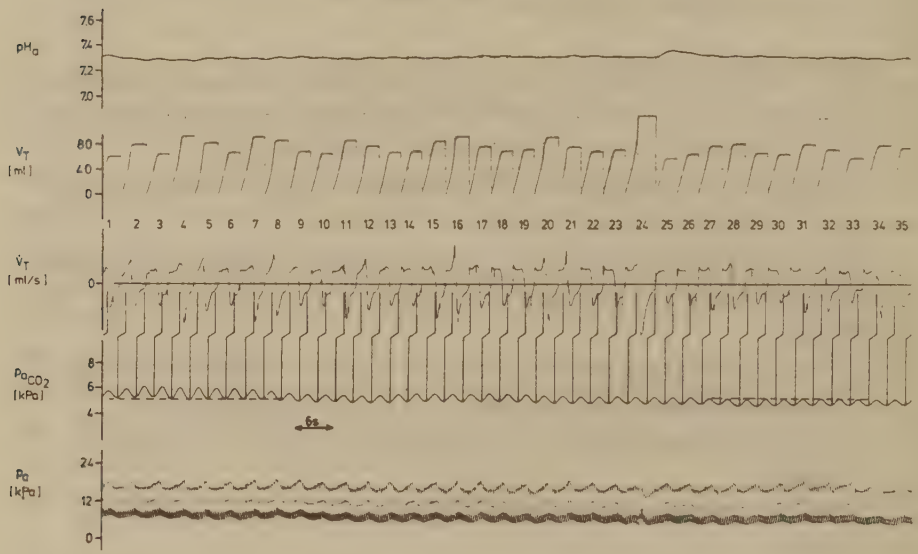


Abb. 74 Die Wirkung der Oszillationen auf die Atemstromstärke in Abhängigkeit von der Phasenlage zum Atemzyklus.

Die dritte Registrierung von unten zeigt die Pneumotachogrammsignale. Die Oszillationen sind mit ihrem Wirkungsbeginn in die Pneumotachogrammregistrierung eingetragen worden.

Ergebnis der Abb. 74.:

1. Der Anstieg der Stromstärke in der 2. Hälfte der Inspirationsperiode stimmt überein mit dem eingezeichneten Wirkungsbeginn der Oszillationen.

2. Ein Stimulationsbeginn in der ersten Hälfte der Inspiration führte zu Verkürzung der Inspirationsperiode.
3. Die Atemzüge 2 , 4 , 5 , 8 , 12 , 16 , 20 , 21 zeigen abgestufte 2. Inspirationsgipfel der Atemstromstärke.
4. Der Atemzug Nr. 24 zeigt eine nicht abgestufte Reaktion auf die endinspiratorische Stimulation.
5. Die zweiten Inspirationsgipfel sind höher, als die ersten Inspirationsgipfel.

Danach können also beide Reaktionsformen gleichzeitig auftreten.
Die nächste Abb. zeigt eine Besonderheit des Reaktionstyps 2.

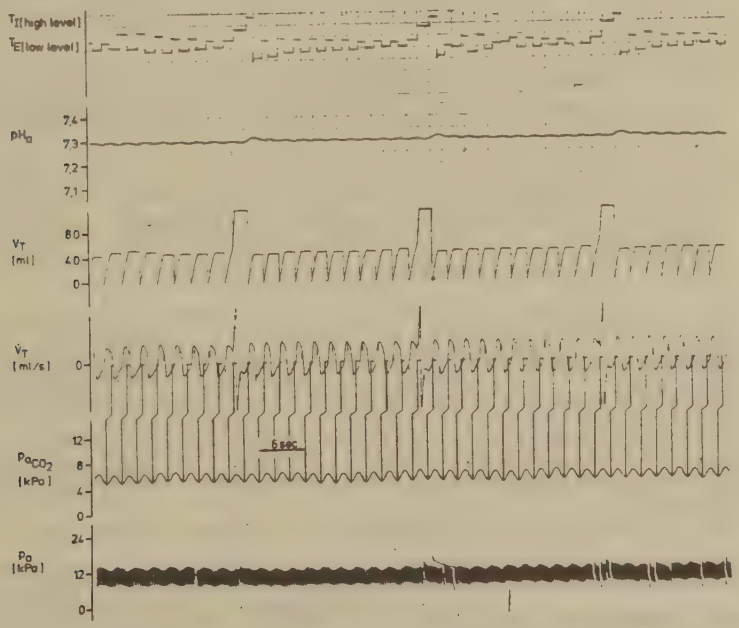


Abb. 75 : Das Auftreten von endinspiratopischen-Stromstärkegipfeln durch Oszillationen.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Analoge Zeitregistrierung der In- (oberer Wert) und der Exspiration (unterer Wert).(nicht geeicht).
2. pH-Registrierung in der Aorta.
3. Atemzugvolumen.
4. Atemstromstärke mit eingezeichnetem Wirkungsbeginn der Oszillationen.
5. pCO2-Messung in der arteria carotis communis.
6. Blutdruckregistrierung.

Ergebnis der Abb. 75 :

1. Die Oszillationen ändern ihre Phasenlage zum Atemzyklus kontinuierlich. Bei einem Wirkungsbeginn am Ende der Inspiration lösen sie maximale endinspiratorische Stromstärkegipfel aus.
2. Die Atemzugvolumina ändern sich bei den anderen Phasenlagen nicht. Es sind auch keine Stromstärkeänderungen durch Oszillationen zu erkennen.
3. Die Inspirations und Exspirationszeiten ändern sich kontinuierlich bei den verschiedenen Phasenlagen. (obere Registrierung)

Dieses Resultat ergänzt das Ergebnis der Abb.18, bei der die Atemzugvolumina bei allen Phasenlagen variiert wurden. Eine mögliche Folgerung daraus könnte sein, daß die Empfindlichkeikeiten für abgestufte Reaktionen der Atemstromstärke und die endinspiratorischen maximalen Reaktionen unabhängig voneinander sind.

In den durchgeführten Experimenten wurden eine große Anzahl von Atemzügen des Typ 2 registriert, ohne daß auslösende Oszillationen vorhanden waren. Es kam vor, daß Oszillationen durch entsprechende Vorrichtungen verhindert oder zerstört wurden und trotzdem diese endinspiratorischen Strömungsgipfel auftraten. Es stand allerdings außer Frage, daß Oszillationen oft Ursache für endinspiratorische Strömungsgipfel waren.

Es kann vermutet werden, daß der Hering-Breuer Reflex an diesem Mechanismus beteiligt ist, da der nervus vagus mit großer Sicherheit den Umschaltreflex (Schutzreflex) bewirkt. Die Dauer der kurzen maximalen Stromstärkegipfel von 200 - 300 ms entspricht der Zeit, die für einen neuronalen Reflex veranschlagt werden kann, da die Totzeiten der Luftbewegungen berücksichtigt werden müssen.

3.10.3. Die Wirkung der Oszillationen auf die Atemstromstärke in der Exspirationsperiode.

Die Wirkung der Oszillationen auf die Exspiration ist schon in den Kapiteln 3.6 , 3.7 und 3.9 beschrieben worden. Dabei erbrachte die Korrelationsanalyse der Atmungsgrößen eine gute Übereinstimmung der Phasenabhängigkeit der Exspirationszeiten mit den vorausgegangenen Atemzugvolumina.
Die einzigen Einschränkungen der dabei festgestellten Korrelation ergaben sich bei einem Stimulationsbeginn in der Exspirationsperiode. Die Gründe dafür sind naheliegend: Bei einer Stimulation in der Inspirationsperiode wird das Atemzugvolumen beeinflusst, ohne daß eine direkte Beeinflussung der Exspirationsperiode zu erwarten ist. Bei einem Stimulationsbeginn in der Exspirationsperiode ist dagegen eine Beeinflussung des Atemzugvolumens nicht vorstellbar und erfolgt auch nicht (Abb. 62). Eine Beeinflussung der Exspirationszeit würde sich in einer Änderung des Verhältnisses Atemzugvolumen zu Exspirationszeit bemerkbar machen. Die Abb. 67 und 73 lassen eine solche Verschiebung deutlich erkennen. Einer Änderung der Exspirationszeit von 50% steht lediglich eine Änderung der Atemzugvolumina von 20% gegenüber.
Die Wirkung der Oszillationen in der Exspirationsphase ist allerdings wesentlich besser an Hand der Atemstromstärke zu erkennen, da oszillationsbedingte Stimulationen der Exspirationsmuskeln erfolgen.
Die folgenden Abbildungen zeigen die Wirkung der Oszillationen auf die Stromstärke der Exspiration.

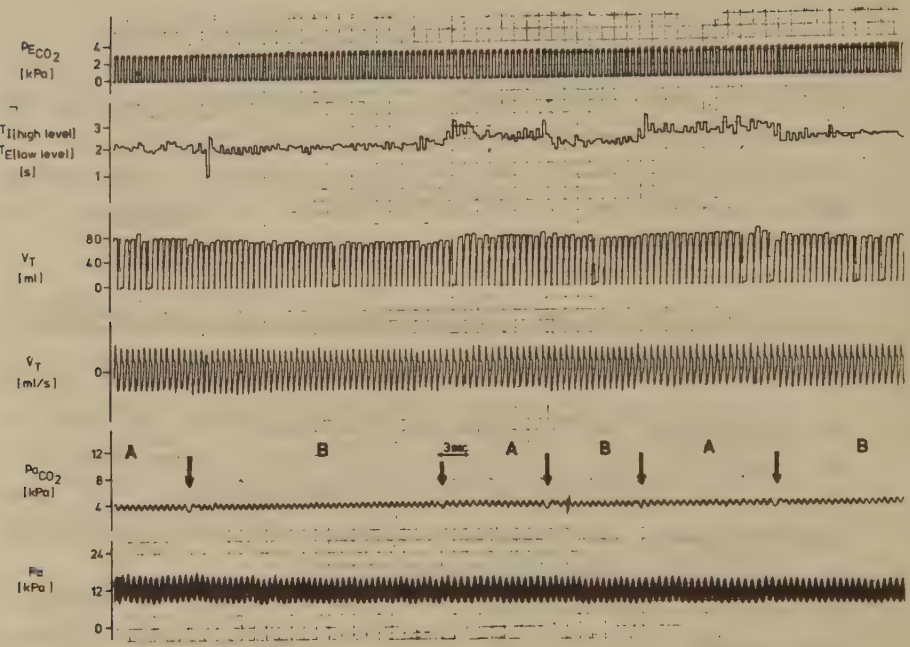


Abb. 76 : Die Wirkung der Oszillationen auf die Stromstärke in der Exspiration.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. pCO2- Messung in der Atemluft.
2. Analoge Zeitregistrierung der In- (oberer Wert) und der Exspiration (unterer Wert). (nicht geeicht).
3. Atemzugvolumen.
4. Atemstromstärke .
5. pCO2-Messung in der arteria carotis communis..
6. Blutdruckregistrierung.

Bei diesem Experiment wurden die Oszillationen von dem Pneumotachogramm der Katze gesteuert. (closed loop) Bei Beginn der Inspiration und Beginn der Exspiration wurden jeweils die Oszillationen mit einstellbarer Verzögerung umgeschaltet.
Die Markierungen mit den Pfeilen geben den Zeitpunkt an, an dem die Oszillationen um 180 ° zum Atemzyklus gedreht wurden.

Die Phasenlage der Oszillationen blieb auf Grund der Triggerung durch die Atmung über einen Zyklus A, bzw. B konstant.

Ergebnis der Abb. 76:

1. Die maximale Stromstärke der Exspiration zeigt höhere Werte im Bereich B als im Bereich A.
2. Die Exspirationszeiten zeigen eine große Veränderung bei einer Änderung der Phasenlage von A zu B. (in dieser Abb. nicht sehr gut zu erkennen.(A - TE - 2.6s. B - TE - 2.0s.)
3. Die Atemzugvolumina zeigen keine systematische Veränderung bei Änderung der Phasenlage der Oszillationen um 180°.

Die genaue Analyse der Abbildung zeigt unter Berücksichtigung der Latenzzeiten, daß der Stimulationsbeginn der Oszillationen im Bereich A in die frühe Inspiration fiel. Im Bereich B lag der Stimulationsbeginn in der Exspiration.
Die Veränderungen der Atemstromstärke in der Exspiration sind nur durch eine Aktivierung der Exspirationsmuskeln vorstellbar. Deshalb ist anzunehmen, daß die Innervation der inneren Interkostalmuskeln bei einer Stimulation in der Exspirationsperiode erfolgte. Entsprechende Befunde von ELDRIDGE (1972, 1976) und MAREK (1979) mit elektrischer Reizung des Sinusnerven weisen auf eine solche Stimulation der Interkostalmuskulatur bei einem Stimulationsbeginn in der Exspirationsperiode hin.
Die Exspirationseffekte sind nur bei relativ großen Oszillationsamplituden von über 1 kPa aufgetreten.

Die folgende Abbildung zeigt ein weiteres Experiment mit Exspirationseffekten.
In diesem Experiment wurden die Oszillationen von einem Generator mit atmungsunahängiger Frequenz geschaltet.(open loop)

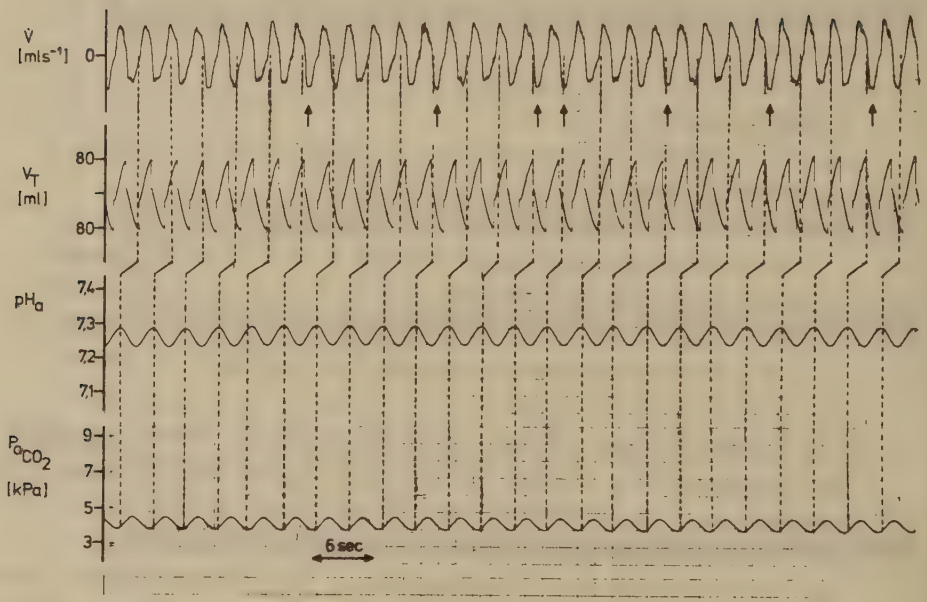


Abb. 77 : Die Wirkung der Oszillationen auf die Stromstärke der Exspiration.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Atemstromstärke
2. Atemzugvolumen
3. pH-Messung im arteriellen Blut der carotis communis
4. pCO2-Messung im arteriellen Blut der carotis communis.

Ergebnisse der Abbildung 77:

1. Die mit den Pfeilen markierten Atemzüge zeigten höhere Stromstärkegipfel der Exspiration, als die benachbarten Atemzüge.
2. Die Atemzugvolumina dieser markierten Atemzüge waren nicht höher, als die benachbarten Atemzugvolumina.
3. Der Stimulationsbeginn dieser Atemzüge lag kurz vor oder in der Exspirationsperiode.

Die folgende Abbildung zeigt die Änderung der maximalen Stromstärke der Exspiration als Funktion der Phasenlage für den in der Abb. 77 gezeigten Versuch.

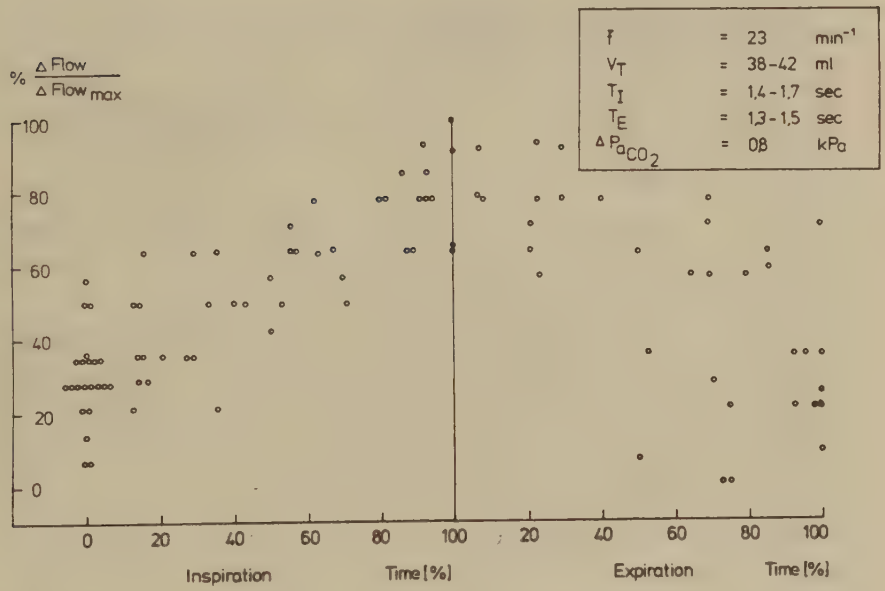


Abb. 78 : Die Amplitude der maximalen Stromstärke in der Exspiration in Abhängigkeit von der Phasenlage.

Die Abszisse zeigt die Phasenlage des Stimulationsbeginns. Die Ordinate zeigt die normierten maximalen Stromstärken in der Exspirationsperiode.

Ergebnisse der Abb. 78:

1. Die Stromstärkegipfel der Exspiration steigen mit zunehmend späteren Simulationsbeginn in der Inspirationsperiode an.
2. Das Maximum der Stromstärke wird bei einem Stimulationsbeginn gegen Ende der Inspirationsperiode und zu Beginn der Exspirationsperiode erreicht.
3. Ein Stimulationsbeginn nach 50% der Exspirationsperiode hat sowohl hohe wie auch niedrige Stromstärkegipfel zur Folge.

Aus den Ergebnissen der Abb. 76 - 78 kann gefolgert werden, daß eine Stimulation der exspiratorisch wirksamen Muskeln durch Oszillationen erfolgen kann.
Die Stimulation dieser Muskeln setzt voraus daß die Stimulation während der Exspirationsperiode erfolgt. Es ist allerdings unklar, ob der Stimulationsbeginn in die Exspiration fallen muß, oder ob der Stimulationsbeginn in das Ende der Inspirationsperiode fallen muß. (siehe Abb.78)

3.11.1. Die Bedeutung der Kreislaufzeit für die Rolle der Oszillationen.

Die ersten Überlegungen zur Bedeutung der Kreislaufzeit für die Rolle der Oszillationen wurden von BAND et al (1969) veröffentlicht.
Dabei wurde von dem Gedanken ausgegangen, daß die Ankunftszeit der natürlichen Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus durch die Laufzeit der Oszillationen von der Lunge zu den Chemorezeptoren bestimmt ist.
In diesem Kapitel soll aufgezeigt werden, welche Faktoren diese Laufzeit bestimmen, und welche Einflüsse auf die Atmung theoretisch dabei möglich sind.
Bei den Überlegungen kann von der Gültigkeit des " Ohmschen Gesetzes" ausgegangen werden. Es gilt: Stromstärke (Q) mal Gefäßwiderstand (R) entspricht dem Blutdruck (P).
Dabei können die Blutdruckschwankungen des mittleren Druckes durchaus vernachlässigt werden, da unter normalen physiologischen Bedingungen der Blutdruck eher konstant gehalten wird, während die Widerstände und damit die Stromstärke starken Schwankungen unterworfen werden. Die Änderungen der Laufzeiten werden hier proportional zu Änderungen der Stromstärken gesetzt, da von konstanten Querschnitten in den großen Gefäßen ausgegangen werden kann. Es sollen die Laufzeiten angegeben werden, die bei einer Umrechnung der beim Menschen bekannten Laufzeiten auf die Katze zu erwarten sind.
Die Werte, die von WITZLEB 1979 für Menschen angegeben werden, entsprechen den eigenen Messungen der Laufzeiten bei Katzen. (siehe auch Diskussion).
Dabei ist beim Menschen folgende Zeit mit Hilfe von Kontrastmittelinjektionen bestimmt worden.:
Die Erscheinungszeit eines Konstrastmittels (EZ) betrug für die Strecke Lunge - Ohr 3 - 5 s.
Wir konnten für die Zeit Lunge - arteria carotis communis eine Laufzeit von 4 - 5 s an der Katze bestimmen. Abb.95.

Die Ankunftszeit der natürlichen Oszillationen am glomus caroticum wird im Einzelnen von folgenden Teilzeiten bestimmt.

1. Laufzeit zwischen den Capillaren in der Lunge und dem Herzen.Die Laufzeit beim Menschen beträgt etwa 1.0 - 1.5 s Die Laufzeit dürfte bei der Katze etwa gleich sein.
2. Laufzeit zwischen linkem Herzen und dem Abgang der arteria carotis communis rechts und links aus der Aorta. Die Laufzeit beträgt etwa 1.5 - 3.5 s
3. Laufzeit zwischen diesem Abgang und der Bifurkation der arteria carotis communis. Die Laufzeit beträgt etwa 0.6 - 1.2 s
4. Laufzeit zwischen der Bifurkation der arteria carotis communis und den spezifischen O2, pH und pCO2 Rezeptoren. Diese Laufzeit wurde nach den von uns berechneten Werten mit 0.2 bis nicht mehr als 0.4 s bestimmt.

Zu 1.: Diese Laufzeit wird bestimmt a. durch das Herzminutenvolumen (HMV), b. durch die Länge und den Gesamtquerschnitt der Strombahn der durchbluteten Teile der Lunge. Sowohl die Länge, als auch der Gesamtquerschnitt der Strombahn variieren in Abhängigkeit von der Luftfüllung der Lunge. Es kann bisher keine Aussage gemacht werden, wie sich eine Veränderung des Füllungszustandes der Lunge (funktionelles Residualvolumen) auf die Laufzeit 1 auswirkt. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, daß die Laufzeit 1 bei einer Erhöhung des HMV kürzer wird.

Zu 2.: Diese Laufzeit hängt im wesentlichen vom HMV und den Gefäßquerschnitten der Arterien ab. Das HMV wird dabei durch Herzfrequenz und Schlagvolumen bestimmt. Das HMV wird wesentlich durch den Strömungswiderstand in der Peripherie bestimmt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß der gesamte Strömungswiderstand des Körpers nur zu 20% durch den Gefäßwiderstand des Kopfes bestimmt wird. Die Widerstände der Gefäße des Kopfes variieren maximal um einen Faktor 3, während im arbeitenden Muskel die Widerstandswerte um einen Faktor 100 variiert werden können. Die Zeit 2 wird also vor allem durch die Gefäßwiderstände des Intestinaltraktes und der arbeitenden Muskulatur bestimmt.

Zu 3.: Diese Laufzeit wird durch den nahezu konstanten Gefäßwiderstand des cranialen Versorgungsgebietes bestimmt. Dabei ist allerdings die individuell unterschiedliche Hautdurchblutung des Gesichts und Kopfes eine Variabele, die, vor allem sympathisch innerviert, die größten Schwankungen diese Laufzeit verursachen wird. Die Beeinflussung der Zeit 3 ist damit weitgehend eine Funktion des absoluten Blutdrucks und der vegetativen Hautdurchblutungsregulation.

Zu 4.: Diese Laufzeit wurde von uns als nahezu konstant mit 0.2 - 0.4 s bestimmt. Diese Zeit soll allerdings durch sympathische Innervation veränderbar sein. (GOODMAN 1975, BELMONTE u. EYZAGUIRRE 1974, PONTE u. PURVES 1974)
Die theoretische Bedeutung der Laufzeitverschiebungen vor allem durch körperliche Arbeit, wird in den folgenden Kapiteln besprochen werden.

3.11.2 Die Bedeutung der Laufzeit der Oszillationen für die Phasenlage der Oszillationen.

Die Laufzeit der Oszillationen beeinflußt die Ankunftszeit der Oszillationen an den Rezeptoren des glomus caroticum bezogen auf den Atemzyklus. Bei einer Periodendauer der Atmung von 4 s beträgt die Periodendauer der Oszillationen ebenfalls 4 s. Bei einer Laufzeit von 4 s würde die Oszillation immer mit ihrem pCO_2 Gipfel am Chemorezeptor einwirken, wenn die Inspiration beginnt. Anders betrachtet würde der pCO_2 am Che- morezeptor genau mit dem Beginn der Exspiration ansteigen. Die Oszillationen würden also mit der Atmung "in Phase" liegen.
Eine Verkürzung oder Verlängerung der Laufzeit würde diese Phasenlage natürlich ändern. Eine Verkürzung der Laufzeit hat zur Folge, daß die Oszillationen am Chemorezeptor früher ankommen. In dem oben genannten Beispiel würde die Ankunftszeit dann in die Inspirationsperiode fallen. Die resultierenden Inspirationsverlängerungen haben dann zur Folge, daß die dadurch ausgelösten Oszillationen mit einer weitgehend geänderten Periodendauer ankommen, die ihrerseits wieder zu geänderten Phasenlagen führt.
Die Berechnungen dieser Rückkopplungsmechanismen ist nur mit Hilfe eines automatischen Rechenverfahrens möglich.

4.0. Berechnung der Oszillationswirkungen.

4.1. Rechenverfahren.

In den vorhergehenden Kapiteln sind die Wirkungen von künstlichen pCO_2 Oszillationen auf einzelne Atemzüge beschrieben worden. Dabei wurde vor allem die Bedeutung der Phasenlage der Oszillationen für deren Atmungswirkung gezeigt. Bei einer Änderung der Laufzeit der Oszillationen ist davon auszugehen, daß die Oszillationen durch ihre veränderte Ankunftszeit Änderungen der Atemzüge bewirken. Diese Atemzüge wiederum haben Oszillationen mit geänderten Periodendauern zur Folge die wiederum die Atmung beeinflussen. Unter natürlichen Bedingungen wird die Phasenlage der Oszillationen durch die Laufzeit der Oszillationen von der Lunge zu den Chemorezeptoren bestimmt. Die Wirkung von Laufzeitänderungen und die damit verbundenen Änderungen der Phasenlagen waren im Tierexperiment nicht systematisch zu untersuchen. (siehe Kap.6.2). Die durchgeführten Rechnungen sollen deshalb quantitative Aussagen über die zu erwarten Atemzüge ermöglichen, die nach Laufzeitänderungen resultieren. Folgende Fragen sollten beantwortet werden:

1. Die Beeinflussung der Atmung durch Änderungen der Laufzeit der Oszillationen von der Lunge zu den Chemorezeptoren.
2. Die Bedeutung der Atemfrequenz für die Wirkung der Oszillationen.
3. Berechnung der Übergangsfunktion der Atmungsänderung nach Laufzeitänderung.
4. Untersuchung unter welchen Bedingungen Oszillationen für Anpassung an Arbeit bedeutsam sein können.

Die Rechnungen wurden unter Verwendung experimentell bestimmter Daten durchgeführt.

Es wurden zwei Rechenverfahren verwendet:

1. Es wurden Berechnungen der Atmungswirkungen der Oszillationen mit Hilfe der Daten einzelner Tiere durchgeführt (Rechenverfahren 1 Seite 150).

Dieses Verfahren hat den Vorteil, daß mit Hilfe von Rückkopplunsexperimenten die rechnerisch ermittelten Ergebnisse überprüft werden können. (Kap. 5). Der Nachteil dieses Verfahrens ist darin zu sehen, daß nur Aussagen für bestimmte

Atemfrequenzen und individuelle Tiere berechnet werden können. Aus diesem Grunde wurde noch ein zweites Rechenverfahren verwendet.

2. Die Atmungswirkungen der Oszillationen wurden mit statistischen Daten von 13 Katzen durchgeführt. (Rechenverfahren 2 , Seite 158).

Der Vorteil dieses Rechenverfahnens lag in der Möglichkeit die Atemfrequenzen und die Oszillationswirkungen zu variieren. Der Nachteil dieses Rechenverfahrens ist darin zu sehen, daß die Berechnung von Atemzugfolgen für einzelne Katzen nicht zutreffend ist, da individuelle Unterschiede in der Atmungswirkung von Oszillationen auftraten. (Kap. 3.3.)

4.2. Berechnung der Wirkung von Oszillationen nach der Stimulationslatenz (Rechenverfahren 1):

Die Abb. 79, 80 und 81 zeigen die Ergebnisse aus einem Experiment, in dem die Atmungsgrößen gegenüber der Stimulationslatenz der sie beeinflußten Oszillationen aufgetragen wurden.

Abb. 79:

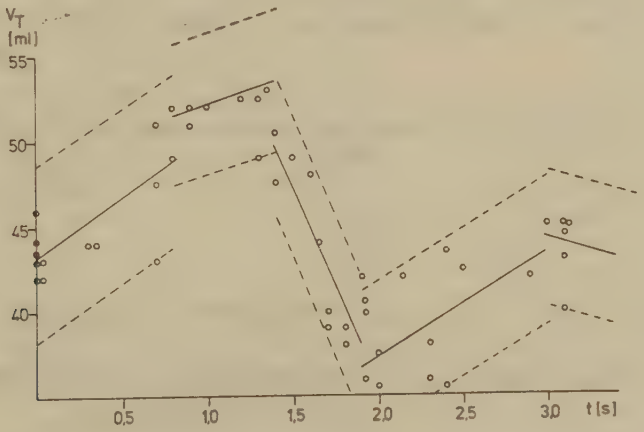


Abb. : 79 Die Beziehung zwischen Atemzugvolumen und Stimulationslatenz.

Die Abszisse zeigt die Dauer vom Inspirationsbeginn bis zum Stimulationsbeginn.

Abb.80

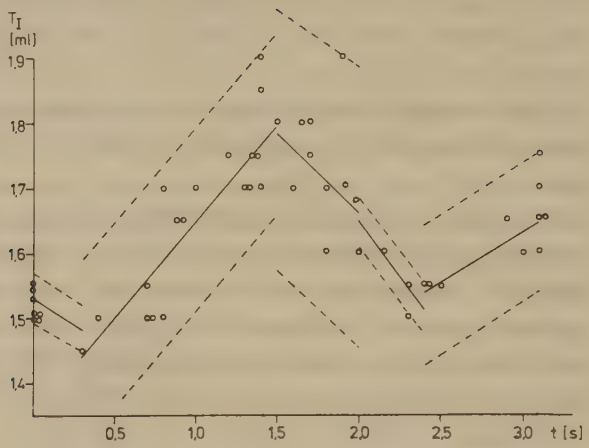


Abb. 80 : Die Beziehung zwischen Stimulationslatenz und Inspirationszeit .

Abb.81

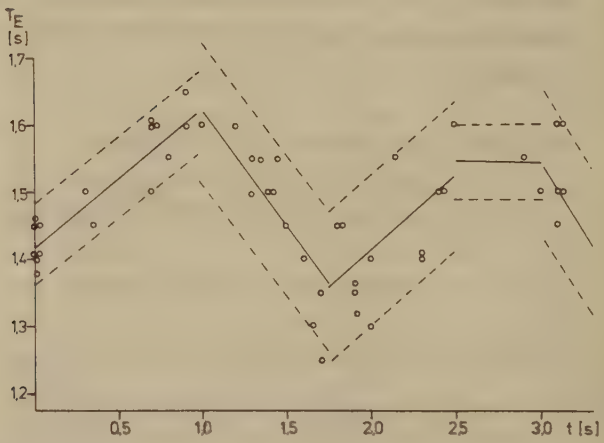


Abb. 81 : Die Beziehung zwischen Stimulationslatenz und Exspirationszeit.

Die Abszisse zeigt die Dauer vom Inspirationsbeginn bis zum Stimulationsbeginn.
Die Ordinate zeigt die resultierenden Atmungsgrößen.
Die eingezeichneten Punkte entsprechen einzelnen Atemzügen die durch künstliche Oszillationen beeinflußt wurden.

Die durchgezogenen Linien in den Abb. 79 - 81 zeigen die Regressionsgraden für 5 Bereiche. Die Bereiche in denen Regressionsgraden berechnet wurden, sind nach Augenmaß gewählt worden.
Die Bereiche der maximalen Abweichungen in jedem Bereich sind als gestrichelte Linien parallel zu den Regressionsgraden eingezeichnet.
Die berechneten Regressionsgeraden wurden als Funktionen benutzt, um die Beziehung zwischen Ankunftszeit und resultierenden Atmungsparametern zu berechnen. Da die Beziehung zwischen Stimulationslatenz und den Atmungsparametern sehr viel weniger präzise war, als es die Regressionsgeraden beschreiben, wurden in einem Teil der Rechnungen Zufallszahlen erzeugt, die durch die unterbrochenen Linien in den Abbildungen 79 bis 81 begrenzt sind. Diese bewußte Ungenauigkeit der Rechnung wurde eingeführt, um herauszufinden, ob das Rückkopplungssystem auch bei weniger systematischen Beziehungen zwischen der Stimulationslatenz und den Atmungsparametern stabil bleibt. Als Stabilitätskriterium wurde eine weitgehend gleichbleibende Beziehung zwischen Verzögerungszeit und resultierender Ventilation angesehen.

Die Abb. 82 zeigt das Ergebnis einer Rechnung.

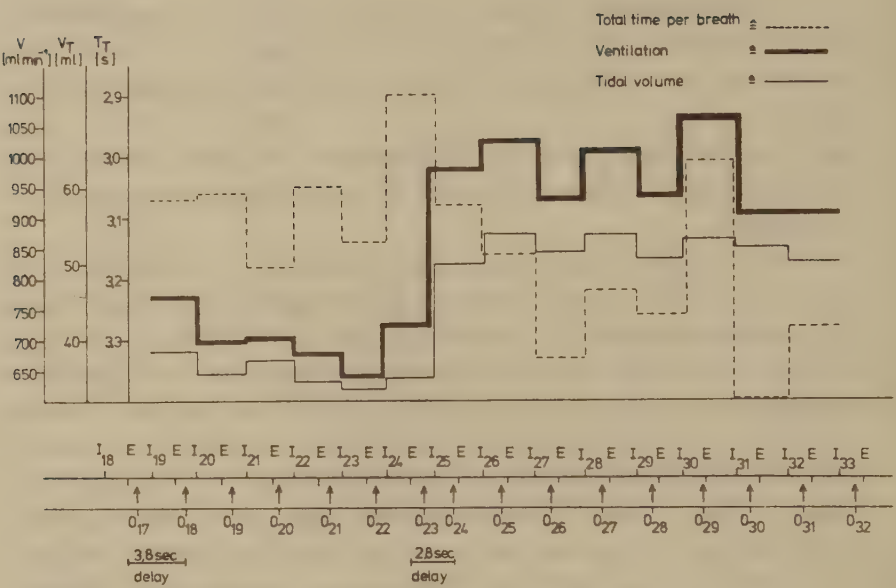


Abb. 82 : Errechnete Beziehung zwischen den Atmungsparametern und der Verzögerungszeit der Oszillationen.

Die Abszisse zeigt die Zeit in Sekunden. Über dieser Zeit ist die Periodendauer der Atemzüge mit jeweils der laufenden Nummer der Atemzüge und einem "I" für Inspirationsbeginn aufgetragen. Das "E" kennzeichnet den Exspirationsbeginn. Unter der Abszisse ist der Stimulationsbeginn der jeweils den Atemzug beeinflussenden Oszillation mit einem Pfeil gezeichnet. Die Verzögerungszeit einer Oszillation vom Beginn der sie auslösenden Exspiration und ihrem Stimulationsbeginn ist als "delay" mit 3.8 und 2.8 s eingetragen. Die Verzögerungszeit entspricht damit der Laufzeit natürlicher Oszillationen.
Dieser Wert gibt also die zeitliche Verschiebung der Oszillationen am Chemorezeptor gegenüber der sie auslösenden Atmung an. (Die Verzögerungszeit wurde mit 3.8 und 2.8 sehr kurz gewählt, um aus Anschauungsgründen eine Verschiebung der Oszillationswirkung um mehr als einen Atemzug zu vermeiden.)
Die Ordinate zeigt die Atmungsparameter Ventilation, Atemzugvolumen und Periodendauer für die einzelnen Atemzüge. Bei den Atemzügen 18 - 23 kommt die Oszillation um 3.8 s verzögert am

Atemzügen 18 - 23 kommt die Oszillation um 3.8 s verzögert am Chemorezeptor an und beeinflußt den jeweils nachfolgenden Atemzug in der Exspirationsperiode.
Die Änderung der angenommenen Verzögerungszeit von 3.8 auf 2.8 s erfolgt bei der 24. Oszillation.
Die Berechnung der Stimulationslatenz für die einzelnen Oszillationen wurde nach folgender Formel durchgeführt.

a. $S(n) = L - TE(n-1)$ bei $S(n) < TI(n)+TE(n)$
b. $S(n) = L - (TI(n-1)\ TE(n-1)+TE(n-2))$ bei $S(n) > TI(n)+TE(n)$

S(n) gibt die Stimulationsbeginn bezogen auf den Inspirationsbeginn an. (Stimulationslatenz) (in s)
L entspricht der Verzögerungszeit. (in s)
TI(n) und TE(n) geben die In- bzw. Exspirationzeit an.(in s)
n die laufende Nummer des Atemzuges.

Bei einer Verzögerungszeit, die so kurz ist, daß eine Oszillation in dem nächst folgenden Atemzug wirkt, gilt die Berechnung a. Bei einer längeren Verzögerungszeit gilt die Berechnung b. Unter Umständen müssen noch weitere vorausgegangene Atemzüge subtrahiert werden.
Aus dem so ermittelten Stimulationslatenz lassen sich aus den Regressionsgeraden für die Atmungsparameter (s. Abb. 79-81) die Atmungsgrößen berechnen.
$TI = f_1 x\ (S(n))$
$TE = f_2 x\ (S(n))$
$VT = f_3 x\ (S(n))$
Hierbei war x der betreffende Bereich, in den der Stimulationsbeginn der Oszillation fiel. ($1 \leq x \leq 5$)
In der Berechnung der Abb. 82 wurden die ermittelten Atmungsparameter auch mit einer Schwankungsbreite berechnet, die der eingezeichneten Schwankungsbreite in den Bereichen der Abb. 79 - 82 entspricht. Dazu wurden den Ergebnissen, die mit Hilfe der Regressionsgeraden berechnet worden waren, Zufallszahlen addiert, die eine Schwankungsbreite hatten, die der Schwankungsbreite in den Abb. 78 - 82 entsprach.

Ergebnisse der Abb. 82:

1. Die Oszillationen hatten bei der vorgegebenen Verzögerungszeit von 3.8 s eine Stimulationsbeginn in der mittleren Exspirationsphase des nachfolgenden Atemzuges. Nach der Veränderung der Verzögerungszeit auf 2.8 s lag der Stimulationsbeginn in der mittleren Inspirationsperiode.
2. Die Phasenlage der Oszillationen blieb konstant, obwohl die ermittelte Periodendauer der einzelnen Atemzüge durch die erzeugten Zufallszahlen in den gekennzeichneten Bereichen stark schwankten.
3. Die Ventilation nahm nach der Verkürzung der Verzögerungszeit zu.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Veränderungen der Atemzugvolumina und Ventilation bei einer rechnerischen Veränderung der Verzögerungszeit zwischen Lunge und Chemorezeptoren.

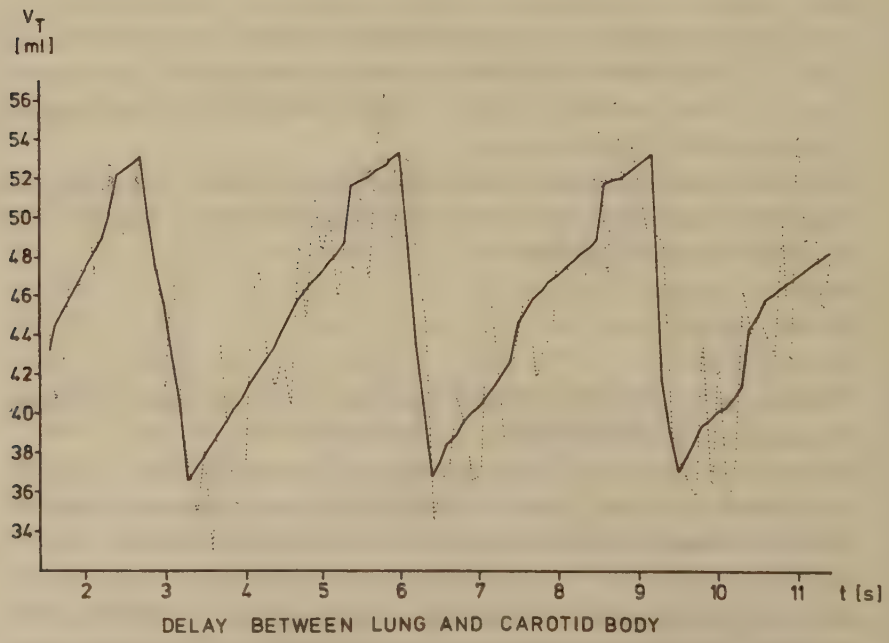


Abb. 83 : Die Beziehung zwischen Verzögerungszeit der Oszillationen und den Atemzugvolumina.

Die Abszisse zeigt die angenommene Verzögerungszeit zwischen Lunge und Chemorezeptoren.
Die Ordinate zeigt die resultierenden Atemzugvolumina.
Die gestrichelten Linien zeigen Ergebnisse bei denen eine Schwankungsbreite der Atmungswerte erzeugt wurde, die der Schwankungsbreite in den Bereichen der Abb. 79 - 81 entsprach.

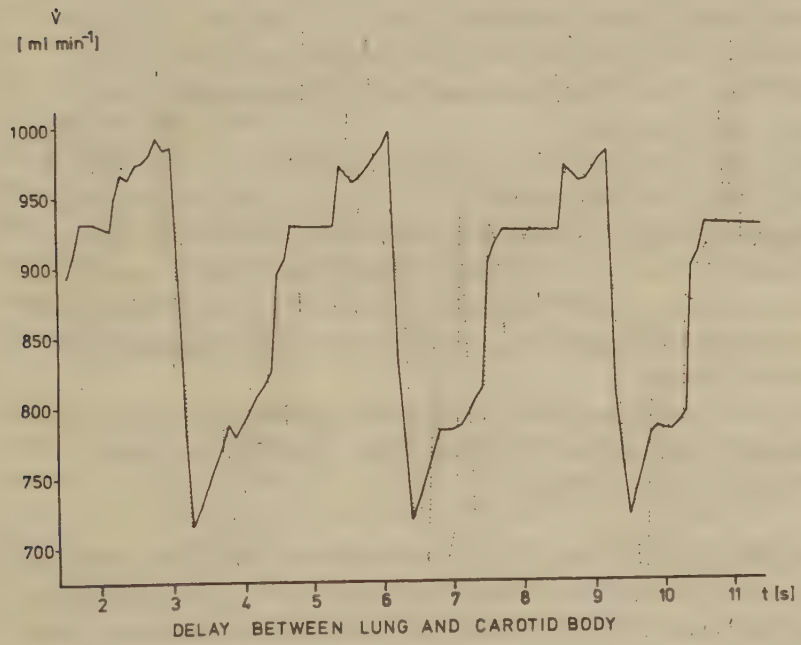


Abb. 84 : Die Beziehung zwischen Verzögerungszeit der Oszillationen und der Ventilation.

Die Abszisse zeigt die Verzögerungszeit der Oszillationen zwischen der Lunge und den Chemorezeptoren .
Die Ordinate zeigt die resultierenden Ventilationswerte.
Die gestrichelten Linien zeigen die Rechnungen mit einer Schwankungsbreite, die den schraffierten Bereichen in den Abbildungen 79 bis 81 entsprachen.

Ergebnis der Abbildungen 83 und 84 :

1. Die Veränderung der Atemzugvolumina und der Ventilation ist eine Funktion der Verzögerungszeit der Oszillationen.
2. Die Veränderung der Atmungsgrößen erfolgt periodisch im Abstand der Periodendauer.
3. Bei einer Verminderung der Verzögerungszeit ist für den Übergang einer Ventilation von 730 ml min auf 1000 ml min eine Änderung der Verzögerungszeit von weniger als 0.3 s notwendig. Dagegen ist für den Übergang von 1000 ml min auf 750 ml min eine Änderung der Verzögerungszeit von 2.5 s erforderlich.
4. Die Ergebnisse,bei denen die Schwankungsbreite berücksichtigt wurde und die Ergebnisse die nur auf den Regressionsgeraden beruhen, sind in den mittleren Ventilationswerten gleich. Es ist also für die mittlere Ventilation nicht entscheidend, ob die Beziehung zwischen Stimulationslatenz und resultierenden Atmungsgrößen eine große Schwankungsbreite aufweist.
5. Die Verkürzung der Verzögerungszeit verursacht je nach Ausgangslage eine Verminderung oder Erhöhung der resultierenden Ventilation.

In der Abb.82 wurde durch eine Verminderung der Verzögerungszeit von 3.8 auf 2.8 s eine beträchtliche Ventilationssteigerung berechnet. Nach der Abb. 84 hätte zu der gleichen Ventilationserhöhung auch eine Verminderung der Verzögerungszeit um 0.3 s von 3.3 auf 3.0 s geführt.
Bei diesem Rechenverfahren müssen verschiedene Vereinfachungen kritisch angemerkt werden.
Die empirische Basis der Wirkung der Oszillationen in Abhängigkeit von dem Stimulationslatenz ist nicht groß, da nur Daten eines einzelnen Experimentes verwendet wurden. Die mathematische Beschreibung als Geradengleichung wurden in willkürlich gewählten Bereichen durchgeführt.
Aus diesem Grunde wurde eine andere Berechnung der Rückkopplungsverhältnisse durchgeführt, die die oben genannten Einwände berücksichtigt.

4.3. Berechnung der Wirkung der Oszillationen nach der Phasenlage. (Rechenverfahren 2)

Auch in diesem Verfahren wird berechnet, wann eine Oszillation mit ihrem ansteigenden Teil in Abhängkeit von der Verzögerungszeit am glomus caroticus ankommt. Dabei wird allerdings nicht die Stimulationslatenz sondern die Phasenlage als Angabe verwendet, um die resultierenden Atmungsparameter zu berechnen. Wie unten noch gezeigt wird, hat dies den Vorteil,daß bei der Berechnung der Atmungsgrößen auf eine breite empirische Basis zurückgegriffen werden kann, die sich aus den Ergebnissen vieler Experimente ergibt.
Die grundlegende Schwierigkeit dieses Verfahrens liegt darin, daß die Phasenlage der Oszillationen erst berechnet werden kann, wenn die Periodendauer des betreffenden Atemzuges bekannt ist. Daß diese aber wiederum selbst durch die Oszillationen bestimmt wird, erschwert die Rechnung.
Das nachfolgend beschriebene Verfahren zeigt einen Ausweg.

Grundlage der Rechnungen sind die in den Abb.. 62,63 und 64 gezeigte Abhängigkeit der Atmungsparameter von der Phasenlage der Oszillationen. Dabei waren von 665 normierten Atemzügen die Mittelwerte berechnet worden. Die Ordinate gab jeweils die Veränderung der Atmungsparameter in % der maximal vorgekommenen Änderung an. Aus diesen statistisch gesicherten Daten ist es möglich, die Atmungsgrößen bei den verschiedenen Phasenlagen zu berechnen.
Dazu wurden die prozentualen Werte in Absolutwerte umgerechnet, wie unten gezeigt wird. Die Berechnung gibt allerdings nur die Mittelwerte im Abstand von 5 % der Phasenlage an. Die Zwischenwerte wurden für die Rechnungen durch Interpolation ermittelt.
Aus den Relativwerten in den Abb. 62 - 64 wurden Absolutwerte berechnet. Das erfolgte mit Hilfe von Maximal- und Minimalwerten für das Atemzugvolumen, die Inspirations- und die Exspirationszeit, die nach experimentellen Daten vorgegeben wurden. Zu Beginn einer Rechnung wurde weiterhin die Verzögerungszeit und die Periodendauer der ersten 5 Atemzüge festgelegt.

Die Stimulationslatenz der Oszillationen S(n) bezogen auf den Inspirationsbeginn ergibt sich wie im Verfahren 1.

$S(n) = L - E(n-1)$ bei $S(n) < I(n)+E(n)$

$S(n) = L - (I(n-1)+E(n-1)+I(n-2)$ bei $S(n) > I(n)+E(n)$

Zu Beginn jeder Rechnung wird getestet, ob die Stimulation in die Inspiration fallen würde, oder ob sie in die Exspiration fällt. Dazu wurde die errechnete Stimulationslatenz S(n) mit der maximal vorkommenden Inspirationszeit verglichen. War S(n) kleiner,dann konnte die Stimulation in die Inspirationsperiode fallen.
Die Berechnung für die Oszillationswirkung in der Inspiration und in der Exspiration erfolgten nach etwas verschiedenen Verfahren.

Bei der Berechnung der Phasenlage in der Inspiration wurde von folgender Überlegung ausgegangen:
Aus der bekannten Stimulationslatenz S(n) muß die Phasenlage berechnet werden, obwohl die Inspirationsdauer noch nicht bekannt ist. Das kann mit Hilfe eines iterativen Testverfahrens erfolgen.
Die Phasenlagen wurden dazu, beginnend bei 100% einer inspiratorischen Phasenlage, schrittweise verändert. Diese Test- Phasenlage wird als P2 bezeichnet. Bei jeder dieser angenommenen Phasenlagen P2 resultiert rechnerisch eine bestimmte Inspirationszeit TI2, die aus dem Diagramm in der Abb. 63 berechnet werden kann.
Aus der Inspirationsdauer TI2 und der Stimulationsdauer S(n) wird jeweils die Phasenlage P1 errechnet und mit P2 verglichen. Die angenommene Phasenlage P2 wird dann solange in Schritten von 0.5 % der Phasenlage vermindert, bis P2 und P1 gleich sind.

$P1(n) = S(n):TI2$ bei $TI2 = f(P2)$

Mit der so gefundenen Phasenlage konnten dann die anderen Atemparameter berechnet werden.

Die Entscheidung, ob der Stimulationslatenz in die Exspiration fiel, wurde nach 2 Gesichtspunkten getroffen.

1. Die Zeit : "S" war länger als die maximale Inspirationsdauer.
2. Bei der Berechnung der inspiratorischen Phasenlage ergab sich kein Wert, bei der die angenommene und berechnete Phasenlage übereinstimmten.

Die Ermittlung einer Phasenlage in der Exspiration gestaltete sich schwieriger, da sie sowohl von der Länge der Inspirationsperiode,als auch von der Exspirationsdauer bestimmt wird. Auch hier wurde das iterative Testverfahren angewendet.
Die Phasenlagen wurden beginnend bei 100 % einer exspiratorischen Stimulation schrittweise getestet. Die bei der angenommenen Phasenlage P2 resultierende Inspirations- und Exspirationszeiten wurden aus den Diagrammen Abb.62 und 63 entnommen. Dann wurde die sich dadurch ergebende Phasenlage P1 berechnet und mit der angenommenen Phasenlage P2 verglichen. P2 wurde in Schritten von 0.5 % solange geändert bis P1 gleich P2 war.

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe eines Mikrocomputers. Das entsprechende Programm ist im Anhang aufgelistet. Die Beziehung zwischen Phasenlage und den resultierenden Atmungsgrößen war in dem Rechenprogramm in Form eines Datenfeldes mit 200 Einzelwerten abgespeichert. Dabei waren für verschiedene Phasenlagen die jeweils um 5% auseinanderliegenden Mittelwerte der Inspiration, Exspiration, Atemzugvolumen, Ventilation und die Standardabweichung der Inspirationsdauer und Exspirationsdauer abgespeichert.
Die Zwischenwerte wurden bis auf 0.5 % der Phasenlage interpoliert. Das für diese Rechnungen erstellte Rechenprogramm enthielt eine Reihe von Verkürzungsroutinen, um nicht für jeden 0.5% Schritt der angenommenen Phasenlage Vergleichsrechnungen durchführen zu müssen. Außderdem wurde die angenommene und die berechnete Phasenlage nicht auf Gleichheit, sondern auf minimale Differenz geprüft.
Die berechneten Werte für Inspirations- oder Exspirationszeiten konnten eine durch einen Zufallsgenerator erzeugte Schwan-

kungsbreite aufweisen, die der Standardabweichung in den Experimenten entsprach. Diese Schwankungsbreite konnte auch als beliebiges Vielfache der errechneten Standardabweichung eingestellt werden.
Der Programmablauf soll zur Verdeutlichung noch einmal schrittweise nachvollzogen werden.

Die Berechnung erfolgte unter folgenden Prämissen:

a. Es wurden aus Experimenten die maximalen und minimalen oszillationsbedingten Atmungsgrößen bestimmt. (Grenzwerte der Atmungsparameter). Z.B. ist in dem Experiment der Abb. 20 das Atemzugvolumen durch Oszillationen von 75 auf 98 ml verändert worden.
b. Die Änderungen der Verzögerungszeiten wurden erst eingegeben, wenn mindestens 15 vorausgehende Atemzüge bei konstanter Verzögerungszeit berechnet worden waren. (steady state der Rückkopplung)
c. Die Änderungen der Verzögerungszeiten wurden sowohl stufenweise oder als Sprungfunktion in die Rechnungen eingeführt.

In den folgenden Rechnungen wurde die Verzögerungszeit als Laufzeit bezeichnet, da mit den Änderungen der Verzögerungszeit Laufzeitänderungen der Oszillationen zwischen Lunge und Chemorezeptoren simuliert werden sollen.

4.3. RECHENVERFAHREN 2 .

1. Vorgabe der Grenzparameter :TI min, TI max, TE min., TE max., VT min. und VT max. aus entsprechenden experimentellen Daten.
2. Umrechnung der prozentualen Werte aus den Mittelwerten der 665 Atemzüge (Abb. 62 - 64) in Absolutwerte unter Verwendung der Grenzparameter.
3. Vorgabe von 5 Atemzügen in ihren Inspirations und Exspirationszeiten.

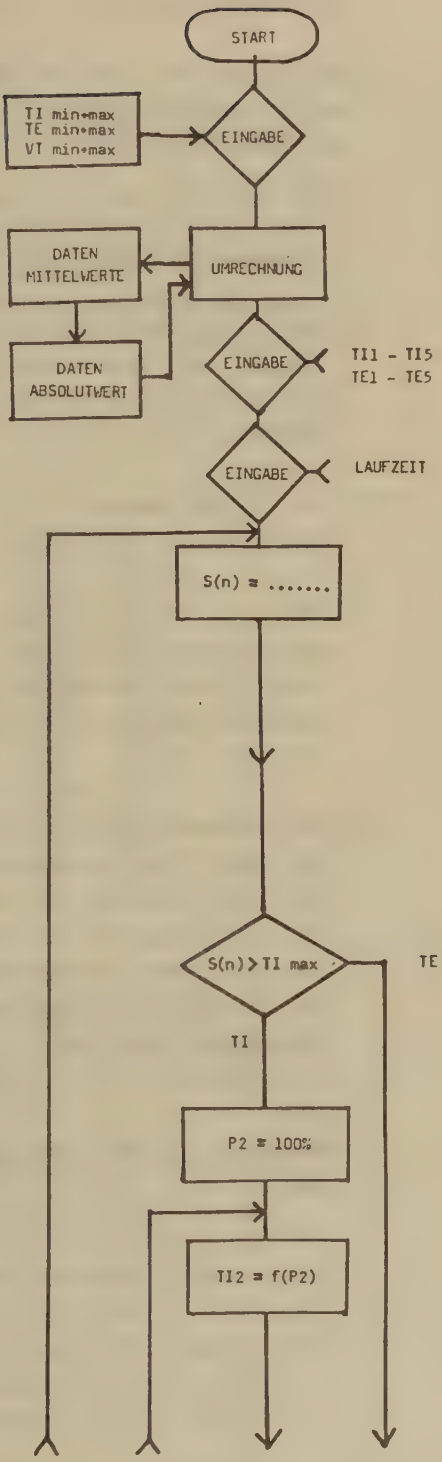
4. Vorgabe einer Laufzeit, L

5. Berechnung des Stimulationsbeginns S(n) im Atemzug Nr.n mit Hilfe der Laufzeit L und der fünf vorausgegangenen Atemzüge.

   $S(n) = L - TE(n-1)$ bei $L < TI(n)\ TE(n)$
   $S(n) = L - (TI(n-1)+TE(n-1)+TE(n-2))$
   Bei $L > TI(n) + TE(n)$

6. Überprüfung, ob der Stimulationsbeginn in die Inspiration fällt.
   Bei $S(n) > TI(max)$ fällt S(n) in die Exspiration, dann Sprung zu 13
   Bei $S(n) < TI(max)$ kann S(n) in die Inspiration fallen.

7. Inpirationsberechnung:
   Annahme einer Phasenlage P2 . Beginnend bei 100 % Inspiration.
8. Berechnung der dazugehörigen Inspirationsdauer aus den Diagrammen der Mittelwerte Abb. 63 - 64.
   $TI2 = f(P2)$



4.3. RECHENVERFAHREN 2 .

9. Berechnung der sich mit der errechneten Inspirationsdauer TI2 ergebenden Phasenlage P1.
   P1 = S(n)/TI2

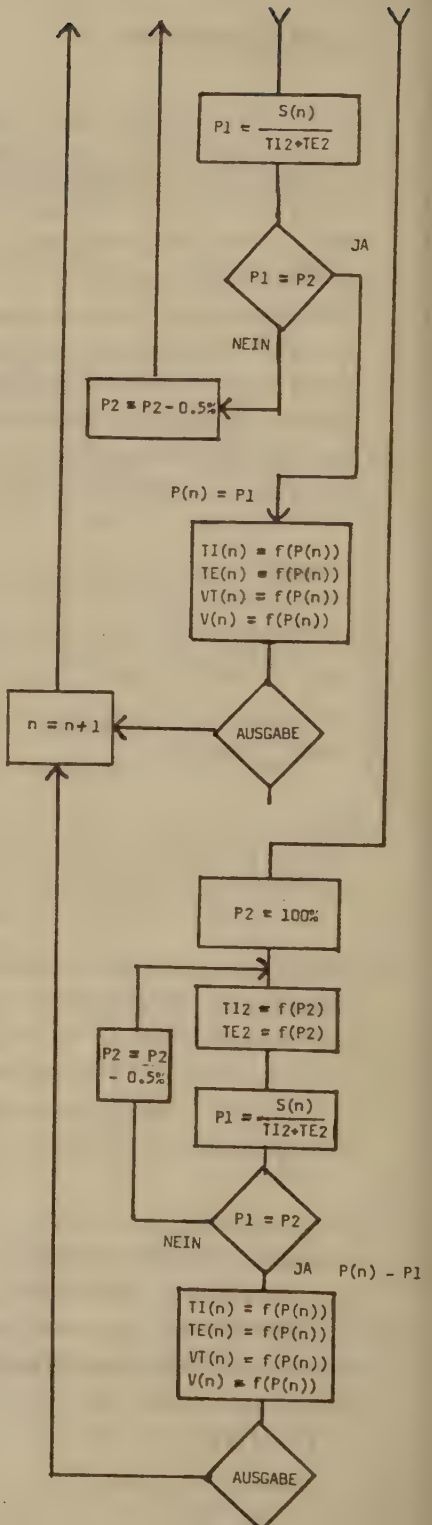
10. Überprüfung ob P1 gleich P2.

11. Wenn P1 P2, dann wird die Phasenlage P2 um 0.5% vermindert und erneut die Inspirationsperiode berechnet. Beginn wieder bei 7.

12. Bei P1 = P2 werden TI2 = TI(n), TE=f(P1) und VT = f(P1).

13. Der so errechnete Atemzug wird eine erneute Oszillation auslösen, deren Stimulationsbeginn wie oben berechnet werden kann. Beginn mit n = n + 1.

14. Exspirationszeitberechnung:
    Bei einem Stimulationsbeginn in der Exspirationsperiode wird eine Test-Phasenlage P2 von 100% in der Exspiration angenommen und die resultierenden In- und Exspirationszeiten berechnet.
    Ist P1 ≠ P2 wird P2 um 0.5% vermindert.
    Ansonsten gleiche Berechnung wie oben.



4.4. Ergebnisse des Rechenverfahrens 2.

4.4.1. Die Beziehung zwischen der Laufzeit der Oszillationen und der Ventilation.

Mit diesem Rechenverfahren wurden ebenfalls die Wirkungen der Oszillationen unter Berücksichtigung der Laufzeiten berechnet. Die Laufzeiten zwischen Lunge und Chemorezeptor wurden wiederum durch rechnerische Verzögerungszeiten zwischen den Atemzügen, die die Oszillationen auslösen und den Stimulationsbeginnen der Oszillationen, simuliert.

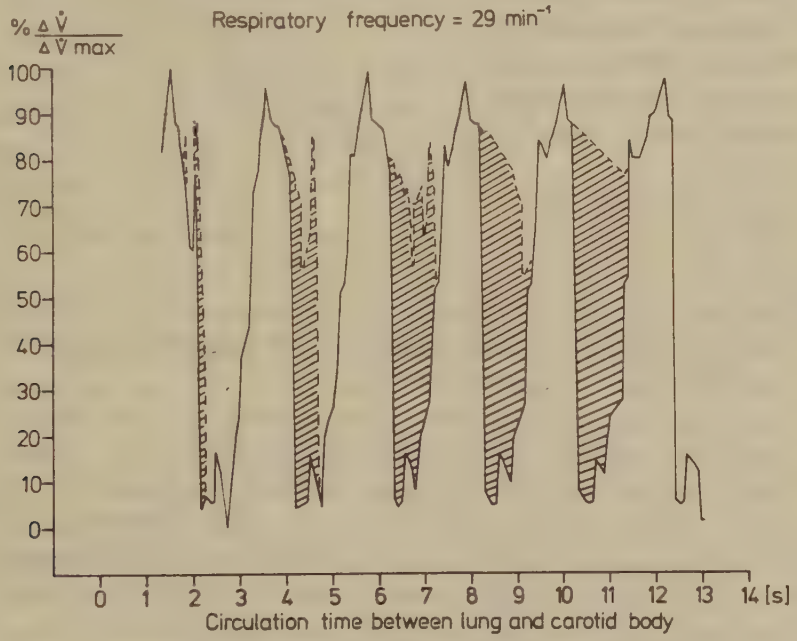


Abb. 85 : Die Ventilation als Funktion der Laufzeit der Oszillationen .

Die Abszisse zeigt die angenommenen Laufzeiten (Verzögerungszeiten) zwischen der Lunge und dem glomus caroticum.
Die Ordinate zeigt die errechneten Ventilationswerte.
Die Berechnungen wurden unter zwei verschiedene Bedingungen durchgeführt. Einmal wurde die Laufzeit ausgehend von 1.5 s in Schritten von 0.05 s erhöht und im anderen Fall wurde die Laufzeit ausgehend von einem hohen Wert (12 s) in Schritten von 0.05 s vermindert. Die durchgezogenen Linien geben die

Ventilationswerte bei einer schrittweisen Verminderung der Laufzeit an. Die gestrichelten Linien geben die Ventilationswerte bei schrittweiser Verlängerung der Laufzeit an. Die schraffierten Bereiche markieren die Ventilationsunterschiede, die sich je nach Richtung der Laufzeitänderung ergeben.
Bei dieser Rechnung wurden folgende Atemgrenzwerte vorgegeben:

Minimale Inspirationszeit -	0.78 s
Maximale Inspirationszeit -	1.56 s
Minimale Exspirationszeit -	0.78 s
Maximale Exspirationszeit -	1.3 s
Minimales Atemzugvolumen -	23.4 ml
Maximales Atemzugvolumnen -	64.8 ml

Die Ventilation änderte sich um 20% von 850 - 1051 ml min^{-1}.

Ergebnis der Abb. 85:

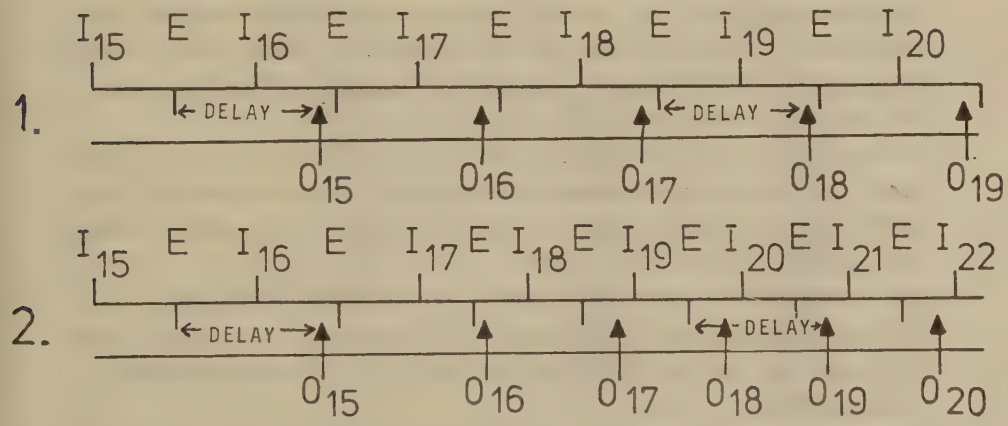
1. Die Ventilation ändert sich mit der Laufzeit der Oszillationen.
2. Bei Verminderung der Laufzeit (durchgezogene Linie) ergeben sich andere Ventilationswerte, als bei Erhöhung der Laufzeit (gestrichelte Linie).
3. Wird die Laufzeit schrittweise vermindert, so sind die Bereiche in denen die Ventilationswerte erhöht sind, ebenso groß,wie die Bereiche, in denen die Ventilationswerte klein sind. (Symmetrie der Minima- und Maximabereiche.)
4. Bei schrittweiser Erhöhung der Laufzeit sind die Bereiche der Laufzeit mit resultierenden erhöhten Ventilationswerten länger,als die Bereiche mit verminderten Ventilationswerten.(Asymmetrie der Minima- und Maximabereiche).

Der physiologisch wichtige Bereich der Laufzeiten schwankt zwischen 2 - 6 s bei der Katze. Die in der Abb. 85 gezeigten Laufzeiten über 6 s sind von uns bei Katzen nie gemessen worden und dienen nur der Darstellung der Oszillationswirkungen.

Die Ursache für die unterschiedlichen Ventilationswerte bei schrittweiser Verlängerung bzw. Verkürzung der Laufzeit wird im folgenden Kapitel erläutert.

4.4.2. Die Bedeutung der Ausgangslage für die Oszillationswirkungen.

Bei einer schrittweisen Erhöhung der Laufzeit von Oszillationen, deren Stimulationsbeginn in der Inspiration liegt, wird sich der Stimulationsbeginn immer mehr zum Inspirationsende schieben. Das hat eine zunehmende Verlängerung der stimulierten Atemzüge zur Folge. Das Hinausschieben des Stimulationsbeginns führt nicht zu einer geänderten Phasenbeziehung, da sich die Inspirationsperiode verlängert. Das bedeutet, daß die Verlängerng der Laufzeit in ihrer Wirkung auf die Phasenlage durch die Verlängerung der Inspirationsperiode kompensiert wird. Bei langen Laufzeiten spielt dieser Effekt eine noch größere Rolle. Dabei kommen den auf dem Weg zu dem Chemorezeptor befindlichen Oszillationen mit ihren verlängerten Periodendauern die entscheidende Bedeutung zu. Die folgende Skizze mag das illustrieren.



Die Laufzeit ist für beide gezeichnete Beispiele gleich.
In dem Bespiel 2 ist lediglich ein Atemzug mit kürzerer Periodendauer zwischen dem Atemzug Nr. 16 und dem gerade beeinflußten Atemzug Nr. 18 willkürlich eingeführt wurden. Dies führt im Beispiel 2 zu einem erneuten kurzen Atemzug, da der Stimulationsbeginn in der Exspiration liegt. Damit erzeugt das Beispiel 2 immer kurze Atemzüge, während im Beispiel 1 bei gleicher Laufzeit, immer lange Atemzüge erzeugt werden. Die Beeinflussung der Atmung durch Oszillationen hängt also auch von

der Periodendauer der vorausgegangenen Atemzügen ab. Diese Atemzüge sind bei einer Laufzeit mit einem Stimulationsbeginn in der Exspiration kurz und bei Laufzeiten mit einem Stimulationsbeginn in der Inspiration lang. So hat eine Änderung der Laufzeit bei einem Stimulationsbeginn in der Exspiration andere Folgen, als eine Laufzeitänderung bei Vorliegen inspiratorischer Stimulationen.
Die Folgen dieses Ergebnisses sollen im nächsten Abschnitt gezeigt werden.

4.4.3. Die Bedeutung der "Verschiebung" der Oszillationswirkung.

Die Zahl der periodischen Wiederholungen der Ventilationsmaxima und Minima über der Laufzeit hängt von der Anzahl der Atemzüge ab, um die die Wirkung der Oszillationen verschoben wird. Bei einem Einwirken der Oszillation auf den Atemzug, der dem Atemzug folgt, der die Oszillation erzeugt hat, kann von einer Phasenverschiebung um einen Atemzug gesprochen werden. Mit zunehmender "Verschiebung" der Oszillationen nimmt der richtungsabhängige Wirkungsunterschied der Laufzeitänderungen zu.
Das folgende Beispiel zeigt dies deutlich :
In der Abb. 85 war die Zunahme der Laufzeit über 6 s nicht mit einer wesentlichen Verminderung der Ventilation verbunden, obwohl bei abnehmender Laufzeit von 14 s auf 6 s die Ventilation noch Minima und Maxima zeigte.
Bei geringeren Laufzeiten unter 6 s und damit geringerer Verschiebung waren sowohl bei einer Verminderung als auch bei Erhöhung der Laufzeit Minima und Maxima der Ventilationswerte festzustellen.
Diese Richtungsabhängigkeit führt bei Laufzeiterhöhungen zu einer Anpassung der Periodendauer der Atmung an die Periodendauer der Oszillationen. Das bedeutet, daß die Phasenlage der Oszillationen zum Atemzyklus konstant gehalten wird, obwohl sich die Laufzeiten erhöhen. Die in der Abb. 85 berechnete Konstanz der Ventilation bei Laufzeiterhöhungen ist lediglich ein solcher Ausdruck der Konstanz der Phasenlage der Oszillationen.

Diese konstante Phasenbeziehung bedeutet auch eine Fixierung des Stimulationsbeginns auf den wirksamsten Zeitbereich im Atemzyklus mit Phasenlagen, die die größten Atemzugvolumina erzeugen. Da diese großen Atemzugvolumina mit langen Inspirationszeiten auch große Oszillationen mit dadurch auch großen Wirkungen erzeugen, tragen die Oszillationen zu ihrer eigenen Erhaltung bei.
Welchen Einfluß diese Mechanismen in der Wirklichkeit haben, ist bisher nicht entgültig zu sagen. In der Diskussion wird darauf noch einmal Bezug genommen.

Die nächste Abbildung zeigt eine Berechnung bei einer anderen vorgegebenen Atemfrequenz.

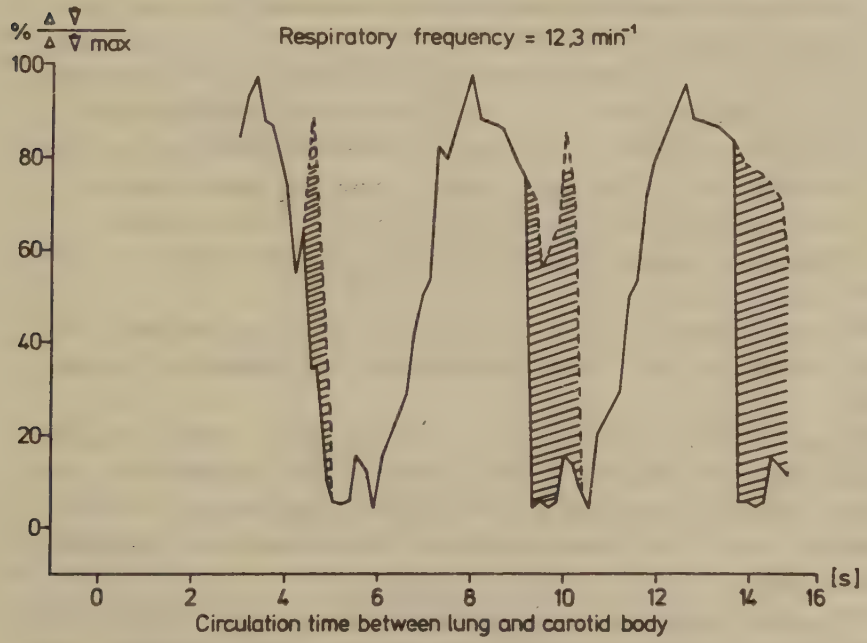


Abb. : 86 Die Ventilation als Funktion der Laufzeit der Oszillationen.

Die Abszisse und Ordinate entsprechen der Abb. 85.

Die vorgegebenen Atmungsgrößen unterscheiden sich in ihrer durchschnittlichen Periodendauer und damit Atemfrequenz von der Abb.85.

Inspirationsdauer	von	1.3 - 2.6 s
Exspirationsdauer	von	1.3 - 2.1 s
Atemzugvolumen	von	39 - 79 ml
Ventilation	von	850 - 1050 ml min^{-1}

Die in der Abb. 85 und 86 angegebene Atemfrequenz entspricht der Frequenz, die sich bei einem Stimulationsbeginn der Oszillationen in der frühen Exspiration ergeben würde. Bei dieser Phasenlage beeinflussen Oszillationen die Atmung nur wenig.

Ergebnis der Abb. 86:

1. Die Ventilationsänderungen sind entsprechend der Abb. 85 laufzeitabhängig.
2. Die Anzahl der Ventilationsmaxima und Minima sind über den Laufzeitbereich von 1 s - 14 s geringer,als in der Abb.85
3. Auch hier ergeben sich unterschiedliche Ergebnisse, je nachdem, ob die Laufzeit verkürzt oder verlängert wurde.
4. Die Übergänge von kleinen zu großen Ventilationswerten liegen bei anderen Laufzeiten als in der Abb. 85.

Die Verminderung der Anzahl der Minima und Maxima hängt mit der Zunahme der mittleren Periodendauer des Atemzyklus zusammen.

Die Laufzeiten, bei denen ein Übergang aus einem Stimulationsbeginn in der Exspiration (kleine Ventilationswerte) zu einem Stimulationsbeginn in der Inspirationsperiode erfolgt, liegen durch die unterschiedliche Atemfrequenz bei verschiedenen Werten.

Die Laufzeiten, bei denen dieser Übergang stattfindet, sind für eine physiologische Regelfunktion der Oszillationen von großer Bedeutung. Diese Übergänge sind wiederum unterschiedlich je nach Richtung der Laufzeitänderung. Diese Übergänge ändern sich bezogen auf die Laufzeit bei Änderung der mittleren Atemfrequenz. Die folgenden Abbildungen zeigen die Übergänge in Abhängigkeit von der Atemfrequenz.

4.4.4. Die Abhängigkeit der Oszillationswirkung von der Atemfrequenz.

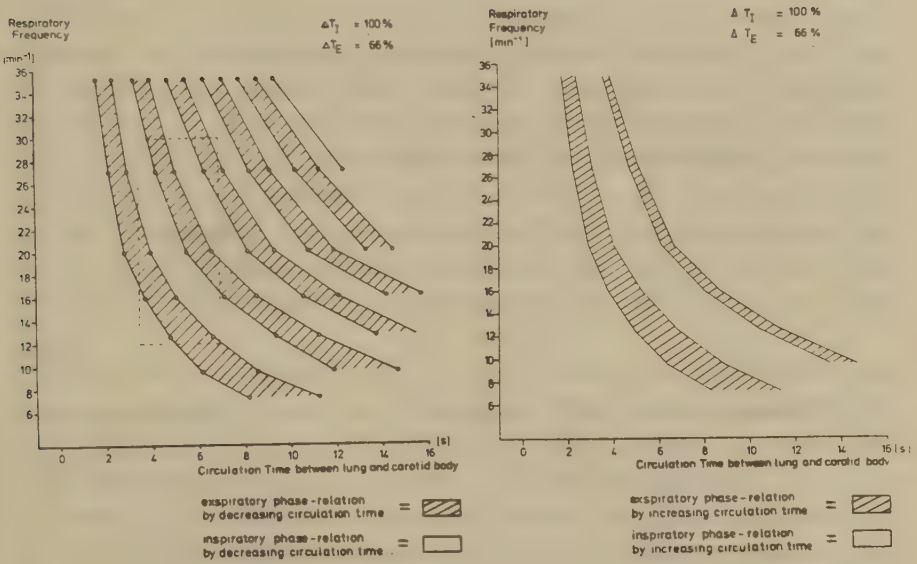


Abb. 87 : Die Lage des Exspirations- zu Inspirationsüberganges bei verschiedenen Atemfrequenzen.(linken Bild bei schrittweiser Verkürzung der Laufzeit;rechtes Bild bei schrittweiser Verlängerung der Laufzeit.)
Das eingezeichnete Rechteck gibt den Normalbereich bei Katzen an.

Die Abszisse gibt die angenommenen Laufzeiten der Oszillationen an.
Die Ordinate zeigt die vorgegebenen Atemfrequenzen, die bei einem Stimulationsbeginn in der frühen Exspiration resultieren. Bei dieser Phasenlage haben die Oszillationen ihre geringste Wirkung auf die Atmung.
Die eingezeichneten Kurven geben die Laufzeiten bezogen auf die Atmungsfrequenz an, bei der ein Übergang des Stimulationsbeginns aus einer exspiratorischen Phasenlage in eine inspiratorische bzw. umgekehrt erfolgt. Die schraffierten Bereiche

markieren die Bereiche in denen der Stimulationsbeginn in die Exspiration fällt. Die unschraffierten Bereiche zeigen eine inspiratorische Phasenlage.
Das linke Bild gibt die Zeitpunkte der Umschaltung, bei einer Erhöhung der Laufzeiten, an. Das rechte Bild zeigt die Ergebnisse bei schrittweiser Verkürzung der Laufzeiten.
Bei diesen Berechnungen wurden folgende Daten vorgegeben:
Der Ausgangswert der Inspirationszeit betrug 0.6 s
Der Ausgangswert der Exspirationsdauer betrug ebenfalls 0.6 s
Die Inspirationszeit konnte sich um 100 % ändern.
Die Exspirationszeit konnte sich um 66 % ändern.

Die Phasenlage und die Steigung der Oszillationen werden durch die Atemzugvolumina nicht beeinflußt. Aus diesem Grunde wurden die Atemzugvolumina in den Rechnungen nicht berücksichtigt.
Um die Berechnungen für verschiedene Atemfrequenzbereiche durchführen zu können, wurden die oben genannten Ausgangswerte der Atemparameter schrittweise mit dem Faktor 1.3 multipliziert, wodurch sich immer niedrigere Atemfrequenzen ergaben.

Der linke schraffierte Bereich in der linken Abb. zeigt, daß die Stimulation in die 1. Exspiration nach dem auslösenden Atemzug fallen würde. Die "Verschiebung" der Oszillation beträgt in diesem Fall 1 . Bei dem nächsten schraffierten Bereich, würde die Stimulation erst in die Exspiration des übernächsten Atemzuges fallen. Die Verschiebung beträgt. 2 . Bei jedem Wechsel von einem schraffierten Bereich zu dem nächsten erfolgt eine weitere "Verschiebung" der Oszillationswirkung um einen Atemzug.
So fällt beispielsweise bei einer Atemfrequenz von 20 min und einer Laufzeit von 11 s (nach einer Laufzeitverminderung) der Stimulationsbeginn 4 Atemzüge später in die Exspirationsperiode und 3 Atemzüge später wenn die Laufzeit bei 8.5 s liegen würde. Eine exspiratorische Phasenlage liegt ebenfalls bei 6 s und 3.8 s vor.(linke Abb. 87).Dagegen würde bei einer Laufzeiterhöhung bei den oben angegebenen Laufzeiten der Inspirationsbeginn immer in die Inspirationsperiode fallen.
(rechte Abb. 87)

Ein Wechsel von einer inspiratorischen Phasenlage zu einer Stimulation in der Exspirationsperiode findet nach diesen Rechenergebnissen, je nach Richtung der Laufzeitänderung zu sehr unterschiedlichen Laufzeiten statt.
Die folgende Abb.88 zeigt die gleichen Berechnungen wie Abb.87 bei der Annahme anderer Werte für die oszillationsbedingten maximalen In- und Exspirationszeitbeeinflussungen. (Variationsbreite). Folgende Grenzwerte der Atmungsparameter wurden für die Abb.88 vorgegeben:

1. Die Ausgangswerte wie in der Abb. 87.
2. Variationsbreite der Inspirationszeit 50%
3. Variationsbreite der Exspirationzeit 66%

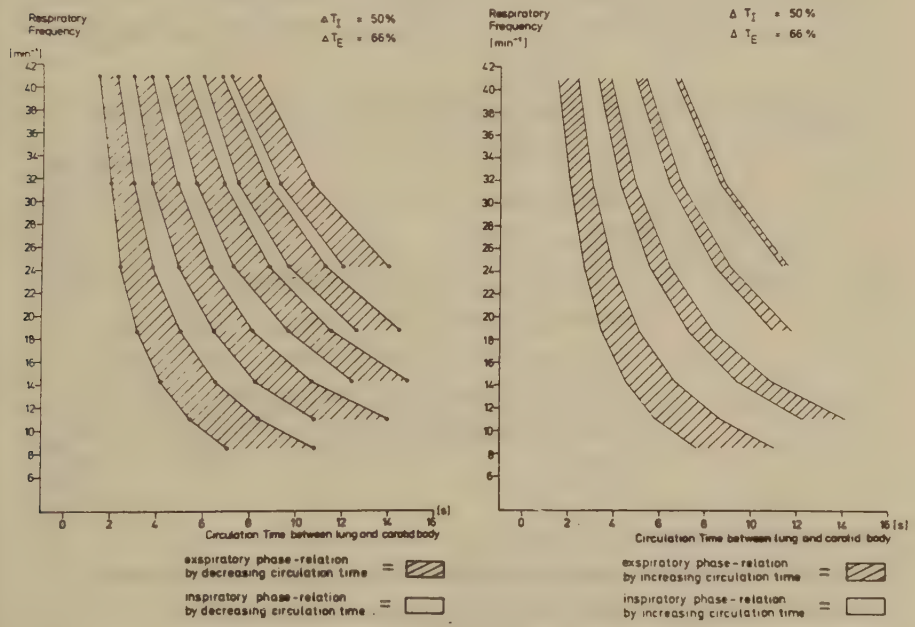


Abb. 88 : Die Lage des Exspirations- zu Inspirationsüberganges bei verschiedenen Atemfrequenzen.(linkes Bild bei schrittweiser Verkürzung der Laufzeit;rechtes Bild bei schrittweiser Verlängerung der Laufzeit.

Die Skalierung entspricht der Abb. 87.
Für die folgende Abbildung wurden die Atmungsparameter erneut variiert.

1. Ausgangswerte wie in den Abb. 87 und 88.
2. Variationsbreite der Inspirationsdauer um 150 %.
3. Variationsbreite der Exspirationsdauer um 66 %.

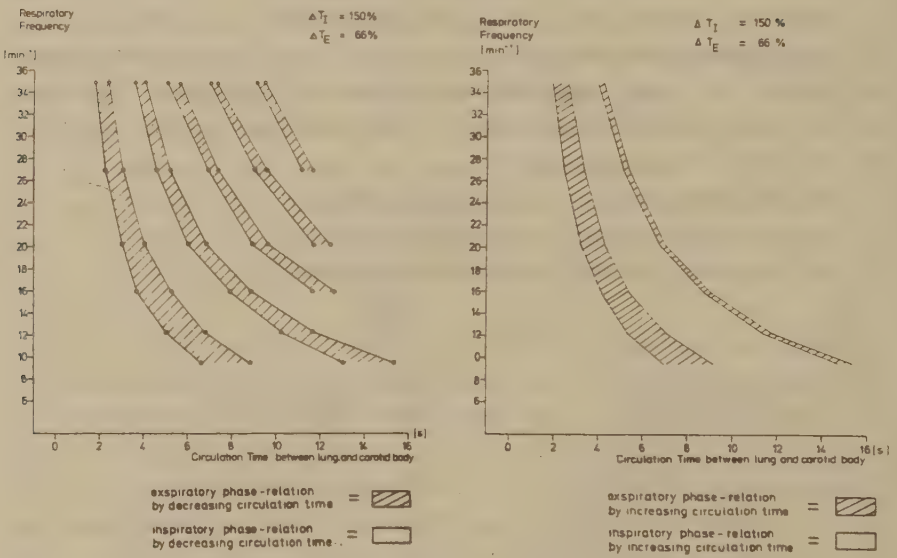


Abb. 89 : Die Lage des Exspirations- zu Inspirationsüberganges bei verschiedenen Atemfrequenzen.(linkes Bild bei schrittweiser Verkürzung der Laufzeit;rechtes Bild bei schrittweiser Verlängerung der Laufzeit.

Ergebnisse der Abb. 87 - 89 :

1. Der Übergang eines exspiratorischen zu einem inspiratorischen Stimulationsbeginn hängt von der Atemfrequenz ab.
2. Bei gleicher Laufzeit kann bei verschiedenen Atemfrequenzen ein Übergang stattfinden, wenn sich die Atemfrequenz ändert und damit eine " Verschiebung " der Oszillationswirkung erfolgt.
3. Die Übergänge sind je nach der Richtung der Laufzeitänderungen unterschiedlich.
4. Bei Änderung der Variationsbreite der Inspirationszeit in den Abb. 87 - 89 zeigten sich prinzipiell die gleichen Ergebnisse. Als Abweichung war festzustellen, daß bei grö-

Berer Variationsbreite für die Inspirationszeit die Richtungsabhängigkeit der Laufzeitänderung auch größer wurde.

Die oben gezeigten Rechnungen wurden so durchgeführt, daß nach rechnerischer Änderungen der Laufzeit 25 Atemzüge berechnet wurden. Erst die dann folgenden Atemzüge wurden als Ergebnisse verwendet. Die Berechnung der Atmungsgrößen wurde also für "steady state" Bedingungen durchgeführt.

Die folgende Abbildung zeigt dagegen eine Berechnung der nach Laufzeitänderungen sofort einsetzenden Atmungsänderungen: Dies kann im Gegensatz zu den oben durchgeführten Rechnungen als Berechnung der Übergangsfunktionen bezeichnet werden.

4.4.5. Berechnung des Oszillationswirkung im Kurzzeitbereich

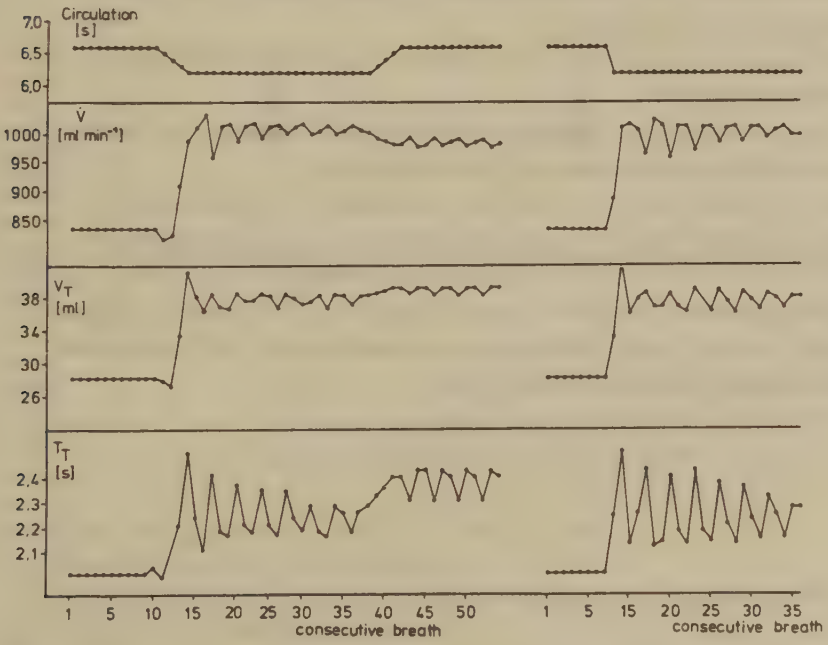


Abb. 90 : Die Berechnung der Atmungsänderungen nach Laufzeitänderungen im Kurzzeitbereich.

Die Abszisse zeigt die Nummer der aufeinanderfolgenden Atemzüge.

Die Ordinate gibt die absoluten Werte der Atmungsgrößen an. Die Laufzeit mit "Circulation" bezeichnet, wurde auf der linken Seite der Abbildung innerhalb von 4 Atemzügen von 6.6 s auf 6.3 s verkürzt. Die resultierenden Atmungsänderungen können aus den einzelnen Abschnitten entnommen werden.
Die Laufzeit wurde rechnerisch in der Mitte des Bildes wieder um den gleichen Betrag verlängert.
Die rechte Seite der Abbildung zeigt eine schnelle Verkürzung der Laufzeit innerhalb eines Atemzuges. Die Ausgangslage war wiederum die gleiche, wie in dem linken Teil der Abbildung.
Die grafisch sehr deutlich hervorgehobene Schwankung der Totalzeit bzw. der Periodendauer bewegt sich lediglich in der Größenordnung von 0.2 - 0.3 s

Ergebnis der Abbildung 90 :

1. Die Änderung der Atmungsgrößen erfolgt sofort nach der Änderung der Laufzeit.
2. Der neuer stady state Wert schwankt um einen erhöhten Ventilationswert .
3. Die schnelle oder langsame Veränderung erbrachte keinen Unterschied des prinzipiellen Verlaufes.
4. Die Verlängerung der Laufzeit erbrachte erwartungsgemäß ein anderes Ergebnis als die Verkürzung der Laufzeit.

Die Berechnungen lieferten Ergebnisse, die, wie das folgende Kapitel zeigt, bei Rückkopplungsexperimenten im Tierversuch bestätigt werden konnten.

5. Rückkopplungsexperimente/

5.1. Oszillationswirkung nach 180° Phasenverschiebung rückgekoppelter Oszillationen.

Die Abbildung 91 zeigt Oszillationen, die durch das Pneumotachogrammsignal geschaltet wurden. An den mit Pfeilen markierten Stellen wurde die Phasenbeziehung zwischen Atmung und Oszillationen um 180° geändert.(s. Kapitel 2.4.).

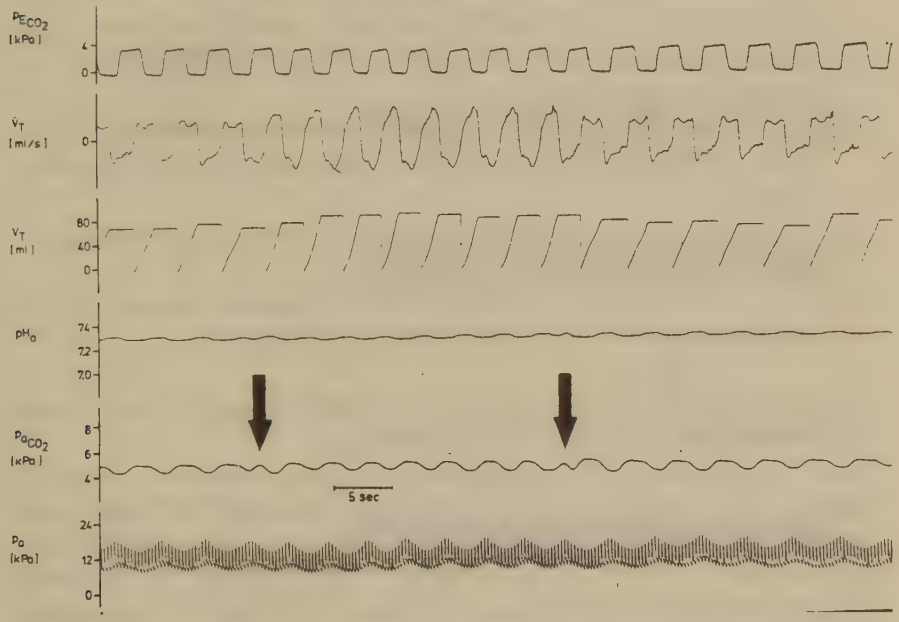


Abb. 91 : Die Wirkung von atmungsgesteuerten Oszillationen auf die Atmung bei einer 180° Phasenverschiebung der Oszillationen.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Messung des pCO2 im Atemstrom
2. Pneumotachogramm (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
3. Inspirationsvolumen.
4. Messung des pH-Wertes im arteriellen Blut.
5. Messung des pCO2 im arteriellen Blut.
6. Blutdruckregistrierung.

Die Oszillationen wurden von den Pneumotachogrammsignalen der Katze gesteuert.(Kapitel Methoden).
Die eingezeichneten Pfeile geben den Zeitpunkt einer 180 ° Phasenverschiebung der Oszillationen zum Atemzyklus an.
Ergebnisse der Abb. 91:

1. Durch die 180° Phasenverschiebung wurde die Phasenlage so geändert, daß der Stimulationsbeginn nicht mehr in das letzte Drittel der Inspiration fiel, sondern auf einen Stimulationsbeginn im ersten Drittel der Inspirationsperiode umgeschaltet wurde.
2. Die Atemstromstärke und das Atemzugvolumen änderten sich jeweils durch die Änderung der Phasenlage und blieben dann konstant.
3. Die Inspirationszeit änderte sich ebenfalls bei Änderung der Phasenbeziehung.
4. Die Veränderung der oben genannten Atmungsparameter erfolgte innerhalb von einem oder zwei Atemzügen.

Die Phasenverschiebung der Oszillationen entsprach etwa einer Verkürzung der Laufzeit von 7 s auf 5,5 s.
Die im vorigen Kapitel beschriebenen Änderungen der Atemparameter bei Änderung der Laufzeit entsprechen den experimentellen Befunden. Dabei ist die Konstanz der Atemparameter bemerkenswert, da die Rückkopplung theoretisch auch zu nicht konstanten Phasenbeziehungen mit damit verbundenen Schwebungen bzw. Schwingungen hätte führen können. (s. Abb.90)

Die Abb. 92 zeigt ein ähnliches Experiment mit Effekten auf die Exspirationszeit und die Atemstromstärke.

Abb. 92

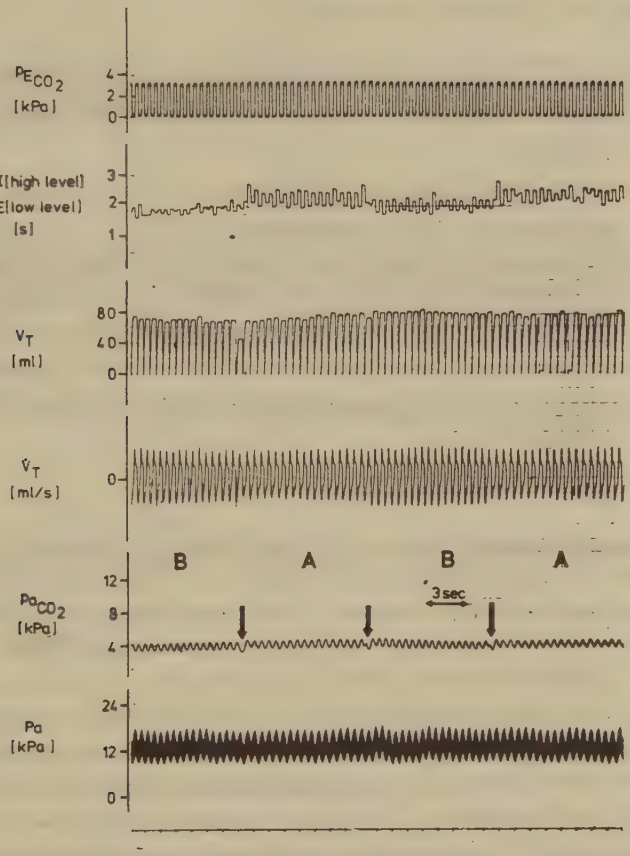


Abb. 92 : Die Wirkung von 180 ° Phasenverschiebungen der Oszillationen auf die Atemstromstärke und die Exspirationszeit.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Messung des pCO2 im Atemstrom.
2. Vertikale Registrierung der In und Exspirationszeit.
3. Inspirationsvolumen.
4. Pneumotachogramm (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
5. Messung des arteriellen pCO2.
6. Blutdruckregistrierung.

Die Pfeile geben wiederum den Zeitpunkt der 180° Phasenverschiebung der Oszillationen an. Die Bereiche A bzw. B haben jeweils gleiche Phasenlage.

Ergebnis der Abb.92 :

1. In den Bereichen A und B ist das Atemzugvolumen nahezu konstant.
2. In den Bereichen A und B war die Inspirations- und Exspirationszeit unterschiedlich.
3. In den Bereichen A und B war die maximale Atemstromstärke der Exspiration unterschiedlich.
4. Die Analyse der Phasenbeziehung im Bereich A erbrachte einen Stimulationsbeginn in der späten Exspirationsperiode.Der Stimultionsbeginn bei B lag in der frühen Exspirationsperiode.

Zusammenfassend lässt sich zu diesen Experimenten sagen, daß bei Rückkopplungsexperimenten die Atmungsgrößen je nach Phasenlage unterschiedliche, aber konstante Werte beibehalten. Die Einstellvorgänge sind sehr schnell und stabil.

Die folgende Abbildung zeigt ein Experiment in der die Oszillationen durch das Atmungssignal der Katze geschaltet wurden. Mit Hilfe einer Verzögerungsschaltung konnten unterschiedliche Zeitverzögerungen zwischen Atmungssignal und Oszillationen eingestellt werden. Diese Verzögerungszeiten wirken wie Laufzeiten natürlicher Oszillationen.

5.2. Nachrechnung experimenteller Ergebnisse mit dem Rechenverfahren 1.

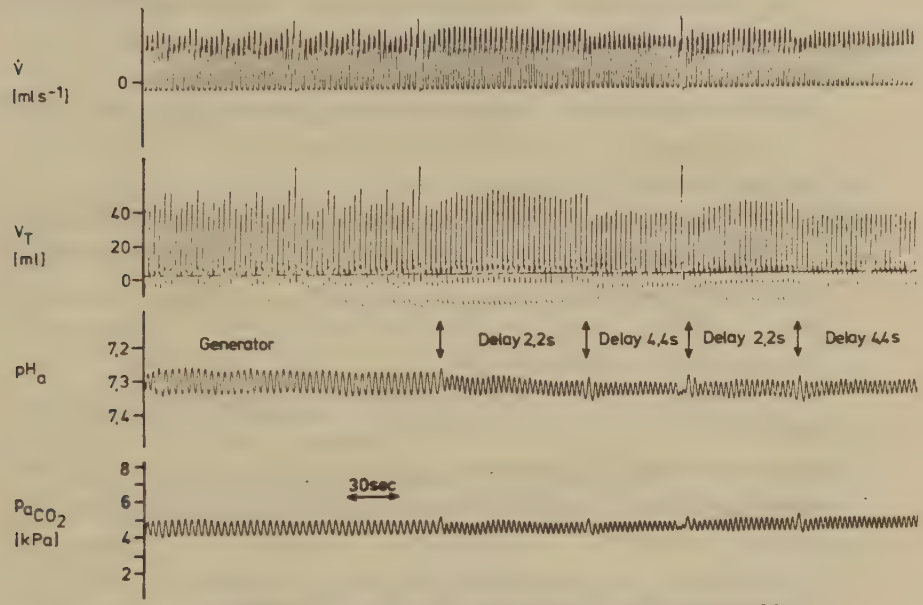


Abb. 93 : Die Wirkung von atmungsgesteuerten Oszillationen bei unterschiedlichen Verzögerungszeiten.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. pCO2 Registrierung in der Atemluft.
2. inspiratorische Atemstromstärke (Pneumotachogramm)
3. Inspirationsvolumen.
4. pH- Messung im arteriellen Blut.
5. pCO2- Messung im arteriellen Blut.

Die Abbildung zeigt im linken Teil bis zu dem ersten Pfeil die Wirkung von Oszillationen, die von einem von der Atmungsfrequenz unabhängigen Generator gesteuert wurden.

In der Mitte und im rechten Teil wurden die Oszillationen über eine einstellbare Verzögerungsschaltung vom Pneumotachogramm der Katze gesteuert. Die Verzögerungszeiten zwischen dem Beginn der Exspiration, und dem Wirkungsbeginn der Oszillationen, die durch den Beginn der Exspiration geschaltet wurden, sind als Delay eingezeichnet. Dieses Delay simuliert die Lauf-

zeit natürlicher Oszillationen.

Ergebnis der Abb. 93 :

1. Die Atemzugvolumina im linken Teil der Abb. verändern sich periodisch (Schwebungen), da die Oszillationen eine atmungsunabhängige Frequenz (Generator) haben.
2. Die Atemzugvolumina im mittleren und rechten Teil der Abbildung sind bei gleichen Verzögerungszeiten der Oszillationen konstant.
3. Die Einstellung der neuen Atemzugvolumina nach einer Änderung der Verzögerungszeit erfolgt in wenigen Atemzügen und bleibt dann konstant.
4. Die Atemzugvolumina sind bei den verschiedenen Verzögerungszeiten reproduzierbar, d.h. einer bestimmten Verzögerungszeit ist ein bestimmtes Atemzugvolumen zuzuordnen.

Dieser experimentell gemessene Vorgang wurde mit Hilfe des Rechenverfahrens 1 (Kapitel 4.2.) nachgerechnet. Die Abb. 94 zeigt das Ergebnis:

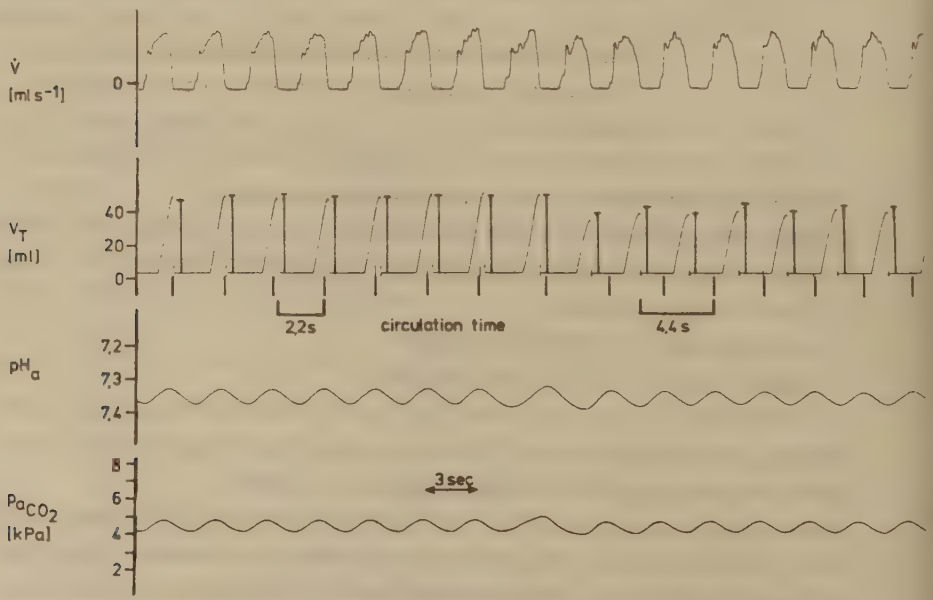


Abb. 94 : Der experimentell bestimmte und nachgerechnete Übergang der Atmungsgrößen nach einer Veränderung der Laufzeit der Oszillationen.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. pCO_2 Registrierung in der Atemluft.
2. inspiratorisches Pneumotachogramm
3. Inspirationsvolumnmen.
4. pH- Messung im arteriellen Blut.
5. pCO_2- Messung im arteriellen Blut.

Die schwarz eingezeichneten senkrechten Linien zeigen die errechneten Werte des Atemzugvolumens. Dazu wurde mit Hilfe der Diagramme der Abb. 79 - 81 , bei bekannten Laufzeiten der Oszillationen die Atemantwort nach dem Rechenverfahren 1 bestimmt.

Ergebnis der Abb. 94 :

1. Die Laufzeitänderung der Oszillationen (Delay) wurde von einer Änderung der Atemzugvolumina begleitet. Die anderen Atmungsparameter (Inspirationszeit usw.) änderten sich ebenfalls, allerdings geringfügiger.
2. Die Berechnung der Oszillationswirkung für die Laufzeiten von 4.4 und 2.2 s erbrachte die gleichen Atemzugvolumina, wie die experimentelle Rückkopplung der Oszillationen. Die berechneten Inspirationszeiten und die Phasenlage zeigten ebenfalls eine weitgehende Übereinstimmung der berechneten mit den experimentellen Werten.

Die Untersuchung der Wirkung von natürlichen Oszillationen, die in der Lunge der Katzen selbst erzeugt wurden, war das Ziel weiterer Untersuchungen.

6.0. Die Untersuchung der Wirkung natürlicher Oszillationen.

6.1. Untersuchung der Wirkung natürlicher Oszillationen mit einem Mischgefäß.

Von FENNER und BERNDT(1969,1970) wurden Untersuchungen der natürlichen Oszillationen durchgefürt. Dabei wurden die Oszillationen wahlweise über ein Mischgefäß den Chemorezeptoren zugeführt, bzw. ohne Mischgefäß direkt in den cranialen Teil der ateria carotis communis gepumpt. Die Autoren fanden eine geringe Verminderung der Ventilation bei Zwischenschaltung des Mischgefäßes.

Wir haben versucht diese Experimente zu wiederholen. Dabei sind einige grundsätzliche Einwände gegen dieses Verfahren zu erheben.

Die Elimination von Oszillationen durch ein Mischgefäß ist wesentlich schwieriger als erwartet. Die Messung von pH- oder pCO_2 Oszillationen erbrachte bei der Verwendung eines passiven Mischgefäßes noch gut erhaltene Oszillationen. Der Grund liegt in einem Vorgang, der am besten mit Kanalbildung bezeichnet wird. Dabei werden in einem blutdurchströmten Raum Bereiche minderer Strömungsgeschwindigkeit bzw. von Wirbelbildungen vorkommen. Beide Bedingungen begünstigen eine Aggregatbildung der Erythrozyten. Diese Aggregate sind der Ausgangspunkt weiterer Gerinnungs- bzw. Aggregatbildung. Es bleibt bei der Verwendung einer Mischkammer nach kurzer Zeit nur ein schmaler Kanal, durch den das Blut strömt. In eine Plexiglaskammer ist das makroskopisch zu erkennen.

Die permanente Durchmischung mit Hilfe eines Magnetrührers in der Kammer konnte dieses Problem lösen, verursachte allerdings eine starke Hämolyse des Blutes.

Die Ergebnisse von FENNER und BERNDT konnten von uns nicht als regelmäßiger Befund bestätigt werden. Der folgende Grund mag dafür als besonders stichhaltig angesehen werden.:

Die Phasenlage der Oszillationen war nicht bestimmt und ist nicht konstant. Das Ausschalten der Oszillationen konnte also sowohl eine Verminderung als auch eine Erhöhung der Ventilation zur Folge haben. Die Abb.30 zeigte die Wirkung von Oszillationen, dabei entsprach die gepunktete Linie den Atemzugvolumina bei gleichem mittleren pCO_2 des Blutes ohne Oszil-

lationen. Es ist aus der Abb. 30 zu erkennen, daß, verglichen zu diesem Wert, je nach Phasenlage der Oszillationen, das Atemzugvolumen kleiner oder größer werden konnte.
Die Methode der Zerstörung von Oszillationen war also aus prinzipiellen Gründen ungeeignet, um die Wirkung der Oszillalationen zu prüfen.
Bei der Untersuchung der Oszillationen mit Hilfe dieser Mischgefäße ist allerdings erst die Notwendigkeit der Phasenlagenbestimmung deutlich geworden. Tatsächlich war ursprünglich bei der Überprüfung der YAMAMOTO-Theorie auch nicht von einer phasenabhängigen Oszillationswirkung ausgegangen worden.

Eine weitere Methode zum Nachweis der Wirkung natürlicher Oszillationen bestand darin, das Herzminutenvolumen zu verändern und damit eine Änderung der Phasenlage der natürlichen Oszillationen herbeizuführen.

Dieses Verfahren wurde auf verschiedene Weise versucht:
1. Senkung des peripheren Widerstandes.(Isoproterenol)
2. Arterio-venöse Shunt- Bildung.
3. Senkung der Herzfrequenz durch eine Stimulation des peripheren Stumpfes des rechten nervus vagus.

6.2. Herzminutenvolumenbeeinflussung.

6.2.1. Senkung des peripheren Widerstandes.

Zu 1. Die Senkung des peripheren Widerstandes bei gleichzeitiger Erhöhung der Herzfrequenz und des Schlagvolumens ist mit dem Pharmakon Isoproterenol (Aludrin) möglich. Dieser Stoff gilt als Stimulator der 1 und 2 Rezeptoren.
Die folgende Abbildung zeigt ein solches Experiment.

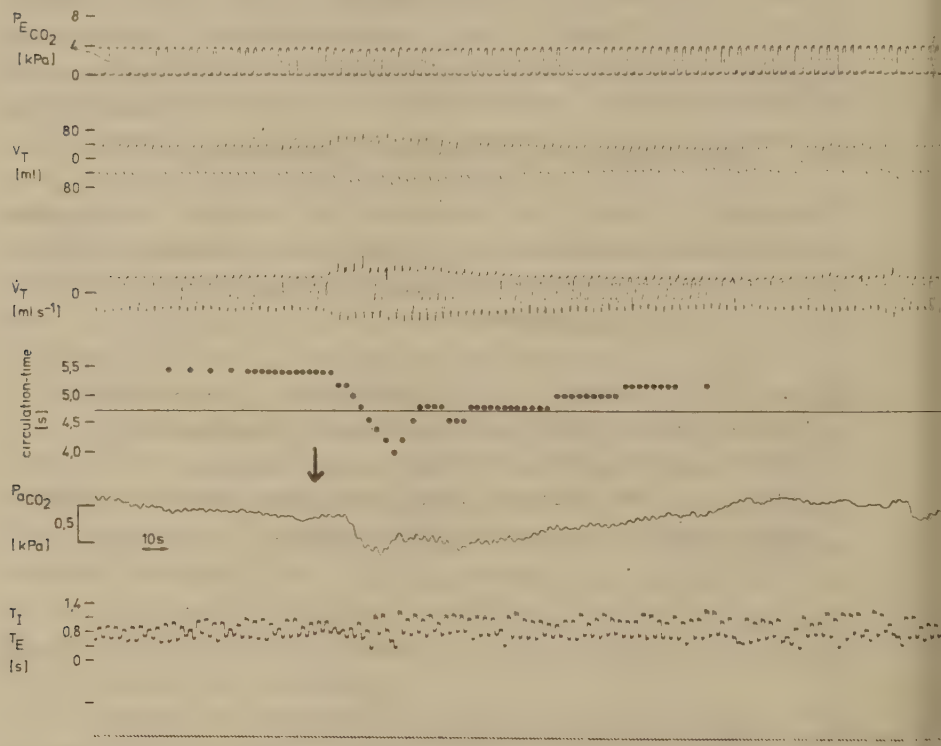


Abb. 95 : Die Wirkung von Isoproterenol auf die Atmung und die Kreislaufzeit zwischen Lunge und Chemorezeptor.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. pCO2 Messung in der Atemluft.
2. Atemzugvolumen. (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
3. Atemstromstärke. (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
4. Laufzeit des Blutes zwischen der Lunge und der Meßstelle der Oszillationen in der arteria carotis communis.

5. pCO_2- Messung im arteriellen Blut.
6. Analoge Zeitschreibung der In- und Exspirationszeit.

Die Injektion von 0.3 µg Isoproterenol, gelöst in einem Bolus von 1 ml Plamaexpander, wurde zum Zeitpunkt des Pfeiles in die arteria carotis communis gegeben.

Die Bestimmung der Laufzeit der Oszillationen wurde mit Hilfe der Oszillationen durchgeführt. Jeder Atemzug bewirkte zu Beginn der Inspiration einen Abfall des pCO_2 im arteriellen Blut. Nach Zuordnung der Oszillationen zu den Atemzügen konnte die Laufzeit vom Inspirationsbeginn bis zum Maximum einer Oszillation bestimmt werden.

Ergebnis der Abb. 95 :

1. Die Atemzugvolumina steigen nach der Injektion an.
2. Der mittlere pCO_2 senkt sich während der Hyperventilation.
3. Die Laufzeit zwischen Lunge und Messystem änderte sich im gleichen Zeitraum wie die Atmung.

Bei diesem Experiment lag der Schluß nah, daß die Änderung der Phasenlage die Änderung der Ventilation bewirkt haben könnte. Ein Vergleichsexperiment mit einer Injektion von Isoproterenol und anschließender Abklemmung der arteriae corotides communes zeigte allerdings ebenfalls einen Anstieg der Atmung. Daher muß davon ausgegangen werden, daß Isoproterenol alleine einen atmungsteigernden Effekt hat.

Das Ausmaß der Ventilationssteigerung ist beim Vorhandensein von Oszillationen größer. Ein Vergleich verbietet sich aber aus mehreren Gründen: 1. Die Blutdruckwerte sind bei abgeklemmter Carotis vollkommen anders. 2. Die hyperventilationsbedingte pCO_2 Senkung fehlt im Fall einer Abklemmung. 3. Das Isoproterenol verbleibt bei abgeklemmter arteria carotis länger im Chemorezeptor und wird nicht so schnell durch den Rezeptor gespült.

Die letztgenannten Gründe sprechen zwar alle für eine tatsächliche zusätzliche Wirkung der Oszillationen, wenn die Hyperventilation bei möglicher Oszillationswirkung ein größeres Ausmaß erreicht als bei abgeklemmten Arterien. Eine Schlußfolgerung ist aber bei unbekanntem Wirkungsmechanismus von Isoproterenol auf die Chemorezeptoren bedenklich.

6.2.2. Arterio-venöse Shunts./

Eine Widerstandsveränderung der Peripherie kann auch durch Arterio-venöse Shunts erfolgen. Dazu wurden die 2 Femoralisvenen und die entsprechenden Arterien wahlweise miteinander verbunden. Eine Veränderung der Laufzeit der gleichzeitig bestimmten Oszillationen wurde nicht festgestellt. Erst wenn eine Änderung des mittleren arteriellen Blutdrucks feststellbar war, konnte eine Änderung der Laufzeit bestimmt werden. Es muß bei diesem Verfahren auch mit einem Rückstau in den venösen Schenkel des glomus caroticus gerechnet werden, der damit seine Perfusion ändert. Die dadurch bedingten Atmungsbeeinflussungen können nicht von Oszillationswirkungen unterschieden werden.
Dieses Verfahren konnte aus diesen Gründen nicht zur Überprüfung der Wirkung natürlicher Oszillationen verwendet werden.

6.2.3. Elektrische Stimulation des nervus vagus./

In einer weiteren Methode wurde das Herzminutenvolumen dadurch geändert, daß die Herzfrequenz mit Hilfe einer Stimulation des cardialen Stumpfes des rechten nervus vagus gesenkt wurde.

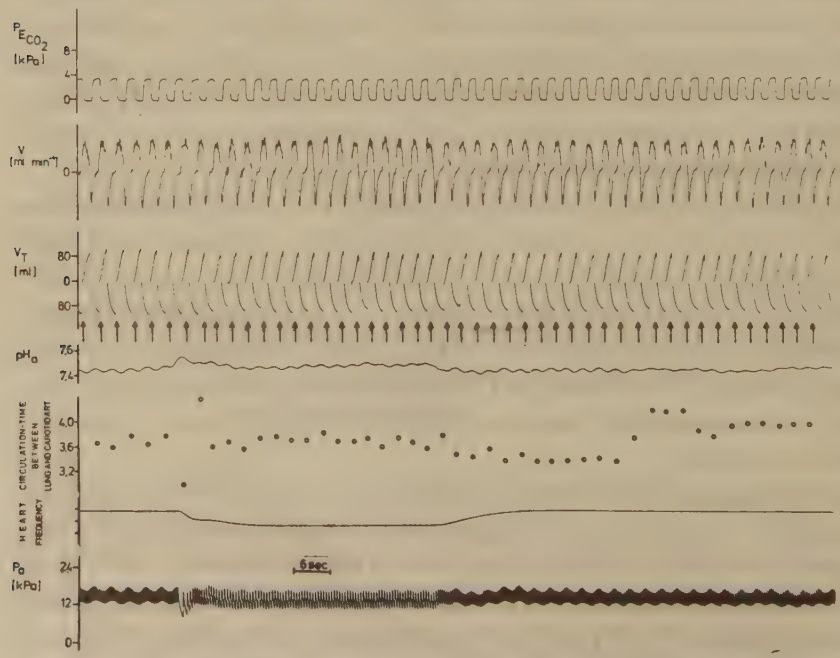


Abb. 96 :Die Wirkung einer Herzfrequenzsenkung auf die Phasenlage der Oszillationen und die Atmung.

Die Registrierungen : (von oben nach unten)

1. Messung des pCO_2 in der Atemluft.
2. Pneumotachogramm (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
3. Atemzugvolumen. (Signalverlauf nach oben : Inspiration)
4. Messung des pH im arteriellen Blut.
5. Herzfrequenz (ungeeicht)
6. Blutdruckregistrierung.

Ergebnis der Abbildung 96:

1. Die Senkung der Herzfrequenz hatte keine eindeutige Laufzeitänderung der Oszillationen von der Lunge bis zum pH-Messystem in der arteria carotis zur Folge.
2. Die Phasenbeziehung war dadurch ebenfalls nicht mit der Herzfrequenz korreliert.
3. Eine eindeutige Ventilationsänderung nach der Stimulation des rechten nervus vagus war nicht festzustellen.

Dieses experimentelle Vorgehen wurde an 5 Katzen in etwa 40 Meßserien erprobt, ohne daß eine signifikante Änderung der Laufzeit der Oszillationen verursacht werden konnte
Damit war auch dieser Test nicht geeignet, eine entsprechende Wirkung der natürlichen Oszillationen auf die Atmung zu zeigen.
Das folgende Verfahren zeigt jedoch Ergebnisse, die auf eine Wirkung natürlicher Oszillationen hinweisen.

6.3.Die Wirkung natürlicher Oszillationen auf die Aktivität des nervus phrenicus.

Die Katzen wurden in diesem Experiment künstlich beatmet.
Die Beatmungsfrequenz unterschied sich von der spontanen Atmungsfrequenz, die über die Phrenicusableitungen registriert wurde. Die Katzen waren vagotomiert.

Die Abb. 97 und 98 zeigen die Auswertungen dieser Experimente.

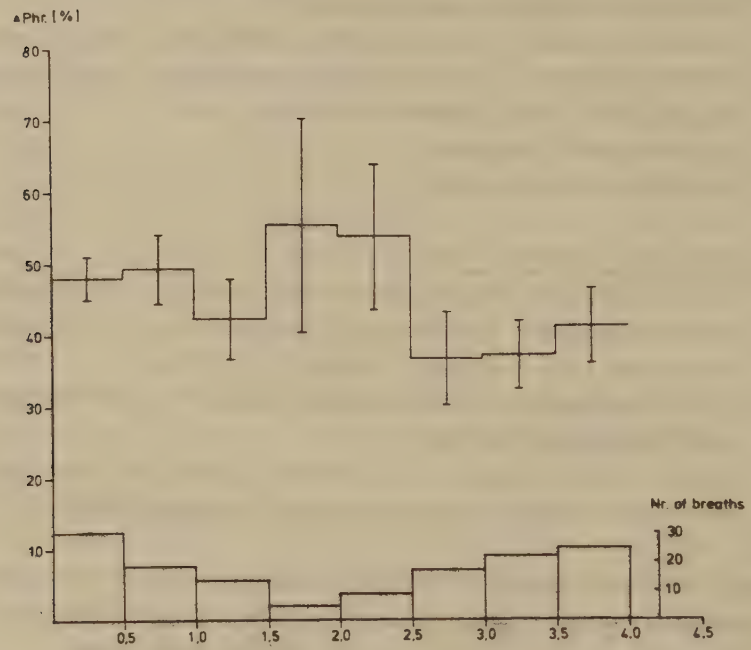


Abb. 97 : Die Beziehung des Phrenikusintegrals zur Lage der Atemzüge bei künstlicher Beatmung an 150 Atemzügen einer Katze.

Die Abszisse zeigt den Abstand zwischen dem Beginn einer Inspiration und dem Beginn der folgenden Phrenicusentladung. Dieses Signal ist ein relatives Maß für die Phasenlage der Oszillationen zum Atemzyklus.

Die Ordinate zeigt die Veränderung des Integrals der Phrenicus Aktivität in % der maximalen Veränderung.

Die senkrechten Striche geben den mittleren Fehler der Mittelwerte an. Die rechte Ordinate zeigt die Anzahl der Phrenicusentladungen, die jeweils im gleichen Zeitbereich nach dem Beginn einer künstlichen Inspiration auftraten. Die Kästchen geben jeweils die Anzahl der Phrenicusentladungen für Zeitbereiche von 0.5 s an.

Die folgende Abb. 98 zeigt die gleiche Auswertung für die Inspirationszeit.

Abb. 98

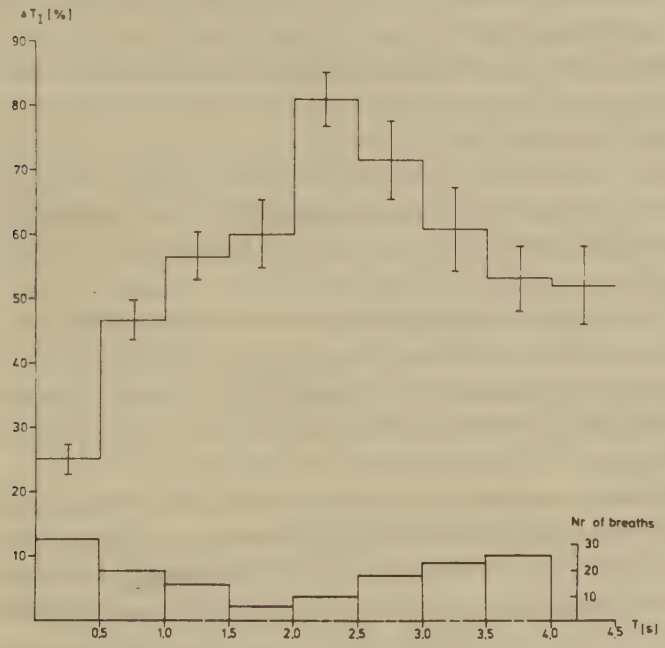


Abb. 98 : Die Beziehung der Inspirationsdauer zur Lage der Atemzüge bei künstlicher Beatmung an 150 Atemzügen einer Katze.

Die Abszisse zeigt wiederum den zeitlichen Abstand zwischen dem Beginn der Inspiration und der Phrenicusentladung.
Die Ordinate zeigt die Dauer der Phrenicusentladung.
Die senkrechten Striche geben den mittleren Fehler der Mittelwerte an. Die rechte Ordinate zeigt die Anzahl der Phrenicusentladungen, die jeweils im gleichen Zeitbereich nach dem Beginn einer künstlichen Inspiration auftraten. Die Kästchen geben jeweils die Anzahl der Phrenicusentladungen für Zeitbereiche von 0.5 s an.

Ergebnisse der Abb. 97 und 98:

1. Die Amplituden des Phrenicusintegrals zeigen keine deutliche Beziehung zu der Zeit zwischen Inpspirationsbeginn und Phrenicusentladung.
2. Die Dauer der Phrenicusentladung ist dagegen von der Zeit zwischen Inspirationsbeginn und Phrenicusentladung abhängig.
3. Bei bestimmten Lagen der Inspiration der künstlichen Beatmung zu der Phrenicusentladung ist eine Häufung der Phrenicusentladung auf einen 5 fachen Wert festzustellen.

Die Periodendauer der Atmung betrug durchschnittlich 4 s.

Die Oszillationen, die durch die künstliche Beatmung ausgelöst wurden, haben offensichtlich eine Beeinflussung der Entladungsdauer des nervus phrenicus bewirkt.
In diesen Experimenten wurden die pH- und pCO_2 Oszillationen nicht gemessen, da durch die Messung eine Zerstörung oder Beeinflussung der Oszillationen erfolgt wäre. Die genaue Phasenlage der Oszillationen war deshalb nicht zu bestimmen.

Die Häufung der Atemzüge, die 3.5 - 4 s nach den durch Beatmung erzeugten Atemzügen auftreten, sind sehr auffällig. Diese Häufungen kommen dadurch zustande, daß bei bestimmten Phasenlagen die Inspirationszeiten und Exspirationszeiten verlängert werden. Bei frühinspiratorischem Stimulationsbeginn kommt es zu kurzen und schnell hintereinander einsetzenden Phrenicusentladungen mit kurzer Periodendauer. Dadurch stellt sich dann bei bestimmten Phasenlagen eine Häufung ein.

7.0 Diskussion.

7.1. Thema und Aufgabenstellung.

Die schnelle Anpassung der Atmung an die körperliche Belastung kann als ungeklärt angesehen werden. (siehe Einleitung 1.7.) YAMAMOTO (1960) stellt die Theorie auf, daß atmungsbedingte Schwankungen der Partialdrücke von CO_2 und pH bei der Atmungsregulation eine Rolle spielen. YAMAMOTO war davon ausgegangen, daß ein höherer Atemantrieb über die Chemorezeptoren erfolgt, wenn die Oszillationsamplituden unter Arbeit in ihrer Amplitude und Steilheit des pCO_2-Anstiegs größer werden.
Durch die Entdeckung der Phasenabhängigkeit der Wirkung peripherer Stimulationen wurde diese Theorie bald von BLACK und TORRANCE (1967) modifiziert. Nach dieser Theorie ist vor allem die Verschiebung der Ankunftszeit der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus von entscheidender Bedeutung für die resultierende Mehratmung in den ersten 30 s nach dem Beginn von Arbeit.
Um die Gültigkeit dieser Überlegungen zu überprüfen, wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Untersuchungen mit pCO_2-Oszillationen durchgeführt:

1. Untersuchung, welcher Teil des Oszillationssignales stimulierend auf die Atmung wirkt. (Kap.3.1.1.-3.1.3.)
2. Bestimmung des Stimulationsbeginns der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus und Festlegung dieser Beziehung als Phasenlage.(Kap.3.1.3. und 3.3.1.)
3. Die Wirkung von Oszillationen auf die Atmungsparameter in Abhängigkeit von der Phasenlage.(Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Atemstromstärke und Ventilation.) (Kap. 3.4.-3.10.)
4. Vergleich der Oszillationswirkungen auf die verschiedenen Atmungsparameter. (Kap. 3.9.1.- 3.9.3.)
5. Berechnung der Rahmenbedingungen, unter denen eine regulative Funktion der Oszillationen denkbar ist und Bestimmung der Bedingungen,unter denen diese Funktion ausgeschlossen ist.(Kap.4.1.-4.4.5.)

Die Fragen 3, 4 und 5 konnten nur beantwortet werden, nachdem die Fragen 1 und 2 der zeitlichen Zuordnung der chemischen Signale zum Atemzyklus geklärt war. (Bestimmung der Phasenlage).

7.2. Methoden und Meßtechnik.

7.2.1. Künstliche Oszillationen.

Zur Untersuchung der Wirkung von Oszillationen auf die Atmung wurde ein Verfahren entwickelt, das es erlaubte, mit Hilfe von künstlichen pCO_2 Oszillationen die Einflüsse auf einzelne Atemzüge zu untersuchen.(Kap.2.1.-2.1.7.)

Die Verwendung von künstlichen Oszillationen brachte eine Reihe von Vorteilen:

1. Die Amplituden der Oszillationen waren einstellbar.
2. Die Phasenlagen waren beliebig veränderbar.
3. Durch die Möglichkeit, pH oder pCO_2 Oszillationen zu messen, war der genaue Reizverlauf des chemischen Signales bekannt.
4. Die Oszillationen konnten durch das Pneumotachogramm bzw. durch einen Generator geschaltet werden.(Kap.2.4.)
5. Die Oszillationen waren einfach zu eleminieren (hohe Oszillationsfrequenz).(Abb.5)
6. Die Stromstärke in den Meßsystemen war konstant und ausreichend hoch.
7. Es wurde nahezu unbeeinflußtes Blut verwendet. Dadurch konnte periodisch die Wirkung von Oszillationen nachvollzogen werden, ohne daß die Empfindlichkeit der Chemorezeptoren nachließ. Das war nicht selbstverständlich, da bei Perfusion der Chemorezeptoren mit Salzlösungen die Chemorezeptoren sehr schnell ihre Funktionsfähigkeit einbüßen.(BAND et al(1970), EDLDRIDGE (1972)).
8. Die verwendete Technik führte nicht zu Änderungen der Pufferbase des Blutes. Das heißt, die Oszillationen beruhten auf rein respiratorischen Veränderungen des Säuren-Basen Status.
9. Die Technik der künstlichen Oszillationen erlaubt es, unabhängig den O_2- und CO_2- Partialdruck und den pH Wert im Blut zu ändern und die Wirkung der einzelnen Größen zu bestimmen. Die damit verbundenen Möglichkeiten werden in dieser Arbeit noch nicht vorgestellt.
10. Der Blutdruck an den Chemorezeptoren konnte durch die Anordnung konstant gehalten werden.

Die künstlichen Oszillationen unterschieden sich in folgenden Punkten von natürlichen Oszillationen:

a. Die Amplitude war in der Regel etwa 2 - 3 mal so groß wie die natürlicher Oszillationen unter Ruhebedingungen. Es kann allerdings davon ausgegangen werden, daß die natürlichen Oszillationen unter erhöhter CO_2-Produktion (Arbeit) auch in ihrer Amplitude stark zunehmen. Die Steigerung der CO_2-Produktion führt deshalb unter körperlicher Belastung zu höheren Oszillationsamplituden als die hier verwendeten Oszillationen. Lediglich bei einer gleichzeitig stattfindenden Steigerung der Atemfrequenz kann die Amplitudenzunahme bei gesteigerter CO_2-Produktion ausbleiben. Die Anstiegssteilheit des pCO_2-Signales würde allerdings zunehmen. Es gibt gute Gründe, davon auszugehen, daß der Anstiegssteilheit der Oszillationen die entscheidende Bedeutung für die Erregung der Chemorezeptoren zukommt.

b. Der Hämatokrit des Blutes der Katzen war durch Blutverluste und Blutersatzmittel teilweise sehr gering und betrug etwa 25 - 30 % . Der Einfluß dieser Variabelen ist nicht untersucht worden.

c. Durch die Zugabe eines Heparinderivats wurde das Blut in seiner Gerinnungsfähigkeit gehemmt. Es ist nicht untersucht worden, welchen Einfluß Heparin auf die peripheren Chemorezeptoren ausübt.

d. Das Blut zeigte in Abhängigkeit von der Versuchsdauer eine fortschreitende Hämolyse. Die dabei freiwerdende Kohlensäureanhydratase kann Einfluß auf die Blutkinetik im glomus caroticum nehmen. PONTE et PURVES (1974) zeigten, daß die Antwortcharakteristik der Chemorezeptoren durch Carboanhydrasehemmer stark beeinflußt wird. Ob eine Änderung der Chemorezeptorenaktivität auch durch vermehrte Carboanhydrase im Plasma bewirkt werden kann, ist nicht untersucht.

e. Der Sauerstoffpartialdruck des Blutes war immer normoxisch. Eine Hypoxie würde die Wirkung von CO2 auf die Chemorezeptoren erhöhen. (BERNARDS et al (1966), BHATTACHARYYA et al (1970), BLACK et al (1966,1971), CHERNIAK et al (1978), CUNNINGHAM et al (1973), FITZGERALD (1971), KIWULL-SCHÖNE (1980)).

7.2.2. Narkose.

Der Einfluß der Narkose war außerordentlich groß. Bei einer intraoperativen zusätzlichen Gabe von 5 mg kg^{-1} Chloralose und 26 mg kg^{-1} Urethan war oft eine drastische Abnahme der Oszillationswirkungen festzustellen. Z.B. konnte dadurch die maximale oszillationsbedingte Schwankung (Schwebung) der Atemzugvolumina auf 50% der ursprünglichen Schwankungsbreite vermindert werden. Es ist zu vermuten, daß die Oszillationswirkungen bei nicht anästhesierten Tieren über die hier vorgestellten Wirkungen hinaus gehen. In weiteren Versuchen wird die Wirkung der Oszillationen an dezerebrierten Tieren zu überprüfen sein.

In den vorliegenden Untersuchungen wurden die Oszillationsamplituden im Experiment so groß eingestellt, daß Atmungseffekte auftraten.

7.2.3. CO2 Empfindlichkeit.

Bei der quantitativen Auswertung der Ergebnisse wäre es sehr wichtig gewesen, die individuelle CO2 Empfindlichkeit der Katzen zu bestimmen. Dies konnte leider nicht in ausreichendem Maße durchgeführt werden.

Der Grund ist darin zu sehen, daß häufig die Experimente früher abgebrochen werden mußten als geplant, da Luftembolien oder technische Gründe die Fortführung unmöglich machten. Es mag zusätzlich angemerkt werden, daß bei einer Bestimmung der allgemeinen CO2-Empfindlichkeit kein Aufschluss über den CO2-Anteil der peripheren Chemorezeptoren möglich gewesen wäre. Darüberhinaus ist die Bestimmung einer CO2-Empfindlichkeit mit steady state Werten des arteriellen pCO2 nicht gleich der CO2-Empfindlichkeit, die mit dynamischen Signalen, wie sie Oszillationen darstellen, gemessen werden kann.

Es ist bei den Untersuchungen deutlich geworden, daß die Wir-

kung der Oszillationen bzw. die CO_2-Empfindlichkeit sehr stark von der Narkosetiefe abhängig war.(siehe oben)

7.3. Die verschiedenen Oszillationsparameter.

Bei der Untersuchung der Wirkung von Oszillationen stellte es sich heraus, daß es drei verschiedene Oszillationsparameter gibt, die auf die Atmung Einfluß nehmen:

1. Die Oszillationsamplitude.
2. Die Phasenlage.
3. Die Stimulationsdauer.

7.3.1. Die Oszillationsamplituden.

1. Die Oszillationsamplitude wirkt über zwei unabhängige Mechanismen:

a. Der absolute pCO_2 Wert einer hohen Oszillationsamplitude wirkt über den Proportionalteil der Übertragungscharakteristik des Chemorezeptors.

b. Die Steigung, die bei hohen Oszillationsamplituden ebenfalls höher sein kann, wirkt auf den differentiellen Teil der Übertragungscharakteristik des Chemorezeptors.

Da die Atmungsbeeinflussungen ohne gleichzeitige Sinusnervenableitung untersucht wurden, ist keine Differenzierung der Bedeutung der Oszillationsamplitude und Steigung möglich gewesen. Dazu kommt, daß beide Größen in ihrer Wirkung von der Narkosetiefe abhängig waren.

Es kann als gesichert gelten, daß eine differentielle Antwortcharakteristik des Chemorezeptors vorliegt, da alle Atmungseffekte mit der ansteigenden Flanke der Oszillationen verknüpft sind. (Kap. 3.1. und Abb. 6, 8, 11,33 und Literatur Einleitung Kap. 1.5.)

Um konstante Meßbedingungen zu gewährleisten,wurden die Oszillationsamplituden und die Oszillationsfrequenz während des Meßzyklus nicht variiert, so daß auch die Anstiegssteilheit der Oszillationen konstant blieb.

7.3.2. Die Bedeutung der Stimulationsdauer.

Die Oszillationen hatten nur dann eine Wirkung auf die Inspirationszeit und das Atemzugvolumen, wenn die ansteigenden Flanken in die Inspirationszeit trafen. Die effektive Stimulationsdauer ergab sich also aus der zeitlichen Überschneidung der Inspirationszeit mit der Zeit, in der der pCO_2 der Oszillationen ansteigt.

Die effektive Stimulationsdauer der Oszillationen hängt also von zwei Faktoren ab:

a. Von der Dauer des Anstiegs der pCO_2 innerhalb einer Oszillationsperiode .
b. Von der zeitlichen Lage dieses Reizes zum Atemzyklus.

Für die Wirkung auf die Inspirationsdauer war die Stimulationsdauer von erheblicher Bedeutung. Eine Verlängerung der Inspirationsperiode konnte nur bewirkt werden, wenn der Stimulationsbeginn noch in die Inspirationsperiode fiel. Das Ausmaß der möglichen Inspirationsverlängerung war durch die Dauer des Anstiegs der Oszillationsamplitude bestimmt. (Abb.6. und Abb. 33). Bei geringen Oszillationsamplituden wurde die Inspirationszeit nur wenig verlängert. Diese Verlängerung der Inspiratiomszeiten ist dann nicht so lang, wie die Anstiegszeit des pCO_2 der Oszillationen.(Abb. 7, 8, 11, 18 usw.)

Die Stimulationsdauer erwies sich als relativ unwichtig für die resultierenden Atemzugvolumina. Bei gleicher Stimulationsdauer war eine Stimulation, die das Ende der Inspirationsperiode erreichte, wesentlich wirksamer, als die Stimulation, die das Ende der Inspirationsperiode nicht erreichte.(Kap. 3.4. Abb. 9 und Abb. 12).
Es war also besonders wichtig, ob eine Stimulation im letzten Drittel der Inspirationsperiode gegeben war, da dann die weitaus größten Atmungseffekte ausgelöst wurden.
Da die Oszillationen normalerweise eine Periodendauer haben, die durch die Atemfrequenz bedingt ist, ergibt sich daraus auch eine bestimmte Stimulationsdauer. Aus den Experimenten von ELDRIDGE (1972) und MAREK (1979) war zu entnehmen, daß auch

ein sehr viel kürzerer Reiz, als die halbe Periodendauer der Atmung sehr große Atmungseffekte (Phrenicusaktivität) auslöst. Es ist in diesen Arbeiten nicht versucht worden, den Reiz zu verlängern und den Einfluß zu bestimmen. Nach diesen Ergebnissen kommt es nur darauf an, ob sich der Reiz innerhalb des Atemzyklus mit einem bestimmten, besonders empfindlichen Bereich überschneidet. Es kommt also nicht so sehr darauf an, ob der Reiz dann auch noch in anderen Bereichen des Atemzyklus wirksam ist. Aus diesem Grunde wurde in den folgenden Untersuchungen die Phasenlage der Oszillationen besonders berücksichtigt.

7.3.3. Die Bedeutung der Phasenlage.

7.3.3.1. Verfahren zur Bestimmung der Ankunftszeit der Oszillationen.

Die Phasenlage der Oszillationen war die entscheidende Größe für die Wirkung der Oszillationen.Die Variation der Phasenlage der Oszillationen hatte die größten respiratorischen Änderungen zur Folge. Die Variation der anderen Oszillationsparameter waren dagegen relativ unwichtig. (Kap.3.1.4.). Auf den Einfluß der Phasenlage beziehen sich die weiteren unten aufgeführten Diskussionen.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Untersuchung der Oszillationswirkung auf einzelne Atemzüge, war die genaue zeitliche Zuordnung des chemischen Signales der Oszillationen zum Atemzyklus.(Bestimmung der Phasenlage). Dabei wäre die Ableitung der Aktivität des Sinusnerven ein naheliegendes Verfahren. Die Bestimmung der Phasenlage der Oszillationen mit Hilfe von Ableitungen der Aktionspotentiale des Sinusnerven konnte aus folgenden Gründen nicht durchgeführt werden:

Die durchgeführten Experimente waren technisch sehr umfangreich. Eine gleichzeitige Ableitung des Sinusnerven war aus zeitlichen und technischen Gründen bisher nicht zu bewältigen. Durch die Ableitung des Sinusnerven war außerdem die Weiterleitung der afferenten Signale über diesen Nerven gefährdet, sodaß dann oszillationsbedingte Atmungsänderungen möglicherweise nicht erfasst werden können. Darüberhinaus verursachten die Verwendung eines Magnetschalters und einer Triac-gesteuer-

ten Blutpumpe. induktive Einstreuungen, die eine Nervenableitung sehr erschwerten.

Von PONTE und PURVES (1974) wurde ein Verfahren vorgestellt, bei der der Wirkungsbeginn von Oszillationen durch eine Messung der Temperaturschwankungen des arteriellen Blutes am Chemorezeptor registriert wurde. Dazu wurde Blut mit verschieden hohem pCO2 bei unterschiedlichen Temperaturen appliziert. Eine solche Registrierung der Ankunftszeit am Chemorezeptor erlaubt eine gute Bestimmung des Wirkungsbeginns der chemischen Signale am glomus caroticum. Da allerdings in den Experimenten der vorliegenden Arbeit die Oszillationen am Chemorezeptor eine konstante Zeit nach der Registrierung in den Meßsystemen für pCO2 und pH ankamen, war eine Messung der Ankunftszeit am Chemorezeptor selbst nicht erforderlich, sondern konnte nachgerechnet werden.
In den Experimenten von PONTE und PURVES wurde eine Totzeit von 0.2 s bis zu ersten Veränderungen der Aktionspotentiale des Sinusnerven nach der Applikation von einem CO2-Reiz gemessen. Die 90%-Antwortzeit auf diese Signale war wesentlich länger und betrug für pH etwa 1,6 - 3.4 s für O2 etwa 1.2 - 2.6 s und pCO2 1.0 - 2.2 s . Die Autoren konnten allerdings bei ihren Messungen keine Adaptation der peripheren Chemorezeptoren im glomus caroticum feststellen. Aus unseren Ergebnissen muß dagegen eine ausgeprägte differentielle Antwortcharakteristik der peripheren Chemorezeptoren gefordert werden. Es ist fraglich ob die relativ langen 90%-Antwortzeiten von PONTE et pURVES zutreffend sind oder möglicherweise die Erklärung für die in diesen Experimenten fehlende Adaptation darstellen. Die Totzeiten von 0.2 s für oszillationsbedingte Atmungsänderungen konnte von uns bestätigt werden. (siehe auch BISCOE u. PURVES (1965)).

7.3.3.2. Der stimulierende Teil der Oszillationen.

In den Kapiteln 3.1.1.auf Seite 54 - 66 wurde gezeigt, daß als stimulierender Teil einer Oszillationsperiode die ansteigende Flanke des pCO2-Signales angesehen werden kann. Dieses Ergebnis wurde durch Befunde gestützt, die zeigten, daß Atmungseffekte immer mit dem Anstieg des pCO2 der Oszillationen zusammen fielen.(Abb. 6 , 8, 11 und 33.) Dies kann als Hinweis dafür gelten, daß der periphere Chemorezeptor des glomus caroticum neben einer proportionalen auch eine differentielle Antwortcharakteristik hat.

Es muß davon ausgegangen werden, daß die Steigung der pCO2-Oszillationen Einfluß auf die Oszillationswirkungen hat. Die Steigung der Oszillationen ist wiederum mit der Amplitude der Oszillationen verknüpft, da bei gleicher Periodendauer eine größere Amplitude mit größerer Steigung verbunden ist. In der vorliegenden Arbeit wurde keine Untersuchung durchgeführt, die gesondert den Einfluß der Steigung des oszillierenden Signals berücksichtigte. Eine genaue Bestimmung des Stimulationsbeginns und der Stimulationszeit setzte voraus, daß die Amplituden und damit die Steigung der Oszillationen innerhalb des Meßzyklus konstant gehalten wurden. Diese Versuchsbedingungen konnten durch den Versuchsaufbau gewährleistet werden.

Unter der Annahme, daß der Chemorezeptor eine differentielle Antwortcharakteristik hat, muß bei der Bestimmung der Phasenlage der Oszillationen folgendes berücksichtigt werden:

Liegt eine sinusförmige Stimulation der glomera der Chemorezeptoren vor,so wird sich die Entladungsrate des Sinusnerven wie eine Kosinusfunktion dazu verhalten.

Das bedeutet, daß das Entladungsmaximum um eine halbe Periodendauer früher kommt als das Maximum der ursächlichen Stimulation. Bei der Bestimmung des Wirkungsbeginns der Oszillationen konnte bestätigt werden, daß der Anstieg des pCO2 auch mit dem Wirkungsbeginn der Stimulation zusammenfällt. Eine Bestimmung des Wirkungsmaximum konnte nicht durchgeführt werden. Aus den Versuchen ging außerdem hervor, daß mit dem Beginn des Abfalls des pCO2 die Stimulation beendet war. Es kann also davon ausgegangen werden, daß durch die differentielle Antwortcharakteristik der Chemorezeptoren das Wirkungs-

maximum der Oszillationen früher einsetzt als das ursächliche Stimulationsmaximum. Dieser Vorgang kann als "Phasenvorlauf" bezeichnet werden, der von der Anstiegssteilheit der Oszillationen abhängen wird. Es ist also anzunehmen, daß sich die Phasenlage der Oszillationen zu einer früheren Phasenlage verschiebt, je steiler die Oszillationen sind. Bei der Betrachtung der Bedeutung der Oszillationen im Kapitel 7.7. wird darauf noch einmal Bezug genommen.

7.3.3.3. Der Einfluß der Oszillationsfrequenz.

Die Untersuchung der Wirkung von Oszillationen wurde vorwiegend am offenen Regelkreis durchgeführt, d.h. die Oszillationen wurden von einem Generator mit einer vom Atemzyklus unabhängigen Frequenz geschaltet. (Kap.2.2.)

Da unter normalen physiologischen Bedingungen die Oszillationsfrequenz der Atemfrequenz entspricht, wurde die Frequenz der künstlichen Oszillationen der Atemfrequenz angenähert. Die Frequenz wurde in der Regel etwas höher eingestellt, um eine kontinuierliche Verschiebung der Phasenlagen der Oszillationen zu bewirken. (Kap. 3.2.3.) Die Folge war eine durch die Phasenänderung erzeugte kontinuierliche Änderung der Atmungsgrößen. (Schwebung). (Abb. 16, 17, 18). Der Vorteil der verwendeten Anordnung bestand in einem gleichbleibenden mittleren pCO_2 des perfundierenden, arteriellen Blutes innerhalb eines Meßzyklus von 30 - 150 Atemzügen.

Bei einer geringeren Oszillationsfrequenz als die Atemfrequenz, passte sich die Atmungsfrequenz der Oszillationsfrequenz an. Diese Synchronisation der Atmung durch Oszillationen erlaubte keine kontinuierliche Verschiebung der Phasenlagen der Oszillationen.(Kap. 3.2.2. und Abb. 6, 14, 15, 16). Eine solche Triggerung der Atmungsfrequenzen konnte sich auch bei einer Oszillationsfrequenz ergeben, die etwa halb so groß war, wie die Atemfrequenz.(Abb.15) In diesem Fall wurde jeder zweite Atemzug durch die Oszillationen beeinflußt. Der Wirkungsmechanismus der Frequenzanpassung wird in der Diskussion Kap. 7.5. eingehend besprochen.

7.4. Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsgrößen.

7.4.1. Der Einfluß der Phasenlage.

Die Oszillationswirkung war in hohem Maße von dem Zeitpunkt abhängig, an dem die Stimulation im Atemzyklus einsetzte. (Kapitel 3.3.)

Die Umschaltung des Stimulationsbeginns von einem inspiratorischem zu einem exspiratorischen Stimulationsbeginn brachte in den Einzelexperimenten eine drastische Änderung der Oszillationswirkung auf die Atmung. (Abb. 19, 20, 21, 23, 25, 26, 27, 28, 30, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 49, 50, 51, 55 und 65).

In den Abbildungen 62 - 64 konnte zusammenfassend gezeigt werden, daß die Atmungsparameter TI, TE, VT und V eine Steigerung bei inspiratorischem Stimulationsbeginn erfahren.

Die Dauer bzw. Größe dieser Atmungsparameter wurde bei einem Stimulationsbeginn in der Exspirationsphase geringer.

Diese Befunde bestätigen die Untersuchungen anderer Autoren, die eine Phasenabhängigkeit der Stimulationswirkung bei elektrischer oder chemischer Stimulation des Sinusnerven festgestellt hatten. (siehe Einleitung Seite 21 - 22)

In der vorliegenden Arbeit wurden die Wirkungen der Oszillationen auf die Atmung quantitativ erfasst. Das soll im folgenden eingehender diskutiert werden:

7.4.2. Vergleich der Oszillationswirkung auf Inspirationszeit und Atemzugvolumen.

Die Wirkungen auf das Atemzugvolumen und die Inspirationszeit weisen unterschiedliche Charakteristika auf. So setzt die Erhöhung der Atemzugvolumina schon bei einer Phasenlage in der frühen Inspirationsperiode ein. Diese Befunde sind an Hand von Einzelexperimenten besonders deutlich zu erkennen. (Abb. 23, 25, 31 und 32). In einigen Experimenten ist es auffallend, daß bei einer bestimmten Phasenlage besonders hohe Atemzugvolumina resultierten. Der Bereich dieser hochempfindlichen Phasenlage war so scharf begrenzt, daß eine etwas verschobene Phasenlage diesen Effekt nicht zeigte. (Abb. 18, 74 und 75)

Es scheint sich um ein Art Tor (gate) des Atemzentrums zu handeln, das für kurze Zeit geöffnet ist und eine evtl. vorhandene Afferenz einläßt. Dieser "Gating" Mechanismus läßt sich

gut an Hand von Einzelexperimenten für das Atemzugvolumen darstellen.
Die Inspirationszeiten werden wesentlich kontinuierlicher beeinflußt, sind zeitlich weniger scharf abgegrenzt und zeigen keinen "Gating" Mechanismus. Die Inspirationszeiten werden mit vorrückender Phasenlage zunehmend größer und haben in den Einzelexperimenten eine proportionale Beziehung zu der Phasenlage.(Abb. 36, 38, 40, 41, 43 und 45). Diese Befunde weisen darauf hin, daß die Inspirationszeit während der gesamten Inspiration durch Afferenzen gleichmäßig beeinflußt werden kann. Die Dauer der Inspirationsperiode hängt davon ab, ob und wie lange die Stimulation über das normale Ende der Inspirationsperiode anhält. Das Andauern einer Stimulation gegen Ende der Inspirationsperiode verhindert die Umschaltung in die Exspiration (off-switch) und verlängert so die Inspiration.
Die Beziehung zwischen Atemzugvolumen und Inspirationszeit wird unten noch eingehend diskutiert werden.
Die Abhängigkeit der Atemzugvolumina von der Phasenlage der Oszillationen ist in einigen Experimenten nicht ganz einheitlich. Bezogen auf die statistische Auswertung der Abb. 62 ist in den Abb. 23, 25, 31, 32 eine deutlich abweichende Beziehung zwischen den Atemzugvolumina und der Phasenlage zu erkennen. Die statistisch ermittelte Beziehung zwischen der Inspirationszeit und der Phasenlage in der Abb. 63 zeigte dagegen eine bessere Übereinstimmung mit den Einzelexperimenten. Diese Unterschiede legen nahe von einer größeren Unabhängigkeit der Atemzugvolumina von der Phasenlage der Oszillationen auszugehen, als dies für die Inspirationszeit zutrifft. Die eingezeichneten mittleren Fehler des Mittelwertes sind bei inspiratorischer Phasenlage für das Atemzugvolumen durchschnittlich größer (s. Abb.62) als die eingezeichneten mittleren Fehler des Mittelwertes für die Inspirationszeit (s. Abb.63). Bei exspiratorischer Stimulation sind die Atemzugvolumina mit einer geringeren Streuung behaftet.
Zusätzlich zeigen die Korrelationsanalysen (Seite 128) und die Abb. 67 bis 71 einen höheren Grad der Unabhängigkeit der Atemzugvolumina von den Inspirationszeiten. Diese Sachverhalte weisen auf unterschiedliche Wirkungsmechanismen der Oszilla-

tionen auf VT und TI hin.
Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen werden bei der Besprechung der zentralen neuronalen Verschaltung weitergehend diskutiert.

7.4.3. Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur.

Die Abhängigkeit der Atmungsparameter von der Phasenlage in den Abb. 62 - 64 entspricht ziemlich genau den Ergebnissen von ELDRIDGE (1972). Allerdings ist die Meßmethodik und Durchführung dieser Arbeit sehr unterschiedlich zu den hier verwendeten Methoden. Die Untersuchungen der zitierten Arbeit wurden mit Salzlösungen, die mit 100% pCO2 äquilibriert waren, durchgeführt. Die pCO2-Amplitude der sprungförmigen Änderungen einer Injektion war unbestimmt und konnte bis zu 47 kPa betragen.
Im Gegensatz zu den in der zitierten Arbeit verwendeten Stimulationen wurden in der hier vorliegenden Arbeit Oszillationen verwendet, die nur auf einer respiratorischen Änderung des pCO2 und pH beruhten und keiner metabolische Beeinflussung unterlagen. Die Gesamtblutpufferbase war somit konstant. Die in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Oszillationsamplituden variierten von 0.37 kPa bis 1.78 kPa und waren dadurch wesentlich geringer als die von ELDRIDGE (1972) verwendeten. (Tabelle Seite 113).
Die beschriebenen Wirkungen auf das Atemzugvolumen sind den Wirkungen der hier verwendeten Oszillationen sehr ähnlich. Die Wirkung auf die Inspirationszeit ist dagegen relativ gering, verglichen zu den Inspirationszeitverlängerungen, die in der hier vorliegenden Arbeit erzielt werden konnten. Eine Erklärung mag die sehr kurze Stimulationszeit durch die Bolus-Injektion der mit 100% CO2 äquilibrierten Salzlösungen sein.

Untersuchungen von CUNNINGHAM et al. (1978) wurden mit einem Ohr-Oximeter an Menschen durchgeführt. Die Probanden atmeten für kurze Zeit Stickstoff ein und es wurde die Laufzeit vom Beginn der Inhalation bis zum Abfall der Sauerstoffsättigung am Ohr bestimmt. Mit Hilfe dieser Zeit wurde die Ankunftszeit der Oszillationen an den Chemorezeptoren abgeschätzt. Die

Verschiebung der Laufzeit durch körperliche Anstrengung war mit Änderungen der Exspirationszeiten und der Atemzugvolumina verknüpft. WARD et al.(1979) konnten mit einer ähnlichen Methode am Menschen diese Befunde wiederholen.
Von CROSS et al.(1978) wurde dieses Ergebnis an Hunden bestätigt. Die Phasenlage und die Amplituden der pCO_2-Reize konnte in den oben zitierten Arbeiten bei Hund und Mensch nicht genau erfasst werden. Die Untersuchungen sind deshalb bisher noch nicht quantitativ so genau durchgeführt worden wie an der Katze. Dadurch lassen sich die Ergebnisse nur schlecht miteinander vergleichen.
In den Untersuchungen von CUNNINGHAM et al.(1976) an Menschen und von CROSS et al.(1978) an Hunden waren die Oszillationswirkungen vor allem auf das Atemzugvolumen und die Exspirationszeit beschränkt. Eine Wirkung auf die Inspirationszeit konnte in diesen Arbeiten nicht beobachtet werden. Damit scheint es zwischen einzelnen Tiergattungen Unterschiede zu geben. Nach diesen Ergebnissen lösen Oszillationen bei Hund und Mensch eine ähnliche Wirkung auf die Atmung aus, während die Katze eine abweichende Oszillationswirkung aufweist.
Die Arbeiten mit elektrischen Stimulationen des Sinusnerven von ELDRIDGE (1972) und MAREK (1979), die an Katzen durchgeführt wurden, zeigen relativ ähnliche Ergebnisse wie die hier vorgestellten Versuche mit chemischen Stimulationen.
Die Inspirationszeitverlängerungen bei MAREK (1979) sind relativ gering,da die Stimulationsdauer der elektrischen Sinusnervenreizung ebenfalls nur kurz war.Eine Verlängerung der Inspirationsdauer über die Stimulationsdauer hinaus wurde nicht beschrieben. Aus der Arbeit von ELDRIDGE (1972) war eine Zuordnung der Stimulationsdauer zu der Inspirationsverlängerung auf Grund der Normierung der Ergebnisse nicht möglich. Eine elektrische Stimulation zeigte allerdings bei exspiratorischer Reizung größere Atmungseffekte, als in den hier vorgestellten Experimenten mit chemischen Stimulationen zu erkennen waren. Es bleibt dabei die Frage offen, ob bei einer elektrischen Stimulation tatsächlich die gleichen Afferenzen gereizt werden.
Die elektrische Reizung unterscheidet sich von der chemischen

Reizung auch durch die unterschiedliche Stimulationsdauer. Bei der hier verwendeten chemischen Reizung beträgt diese in der Regel die halbe Periodendauer eines Atemzyklus. Bei den elektrischen Stimulationen betrug die Stimulationsdauer 0.5 s, also etwa 1:4 der normalen Periodendauer der Atmung. Dadurch ist bei einer Stimulation mit Oszillationen die Reizung am Ende der Exspirationsperiode im verstärkten Maße mit einer Stimulation der Inspirationsperiode des folgenden Atemzuges verbunden. Die überlappung der Stimulation,die einerseits auf die Exspiration verlängernd wirkt, auf die Inspiration aber schon wieder verkürzend, spielt bei den kürzeren elektrischen Stimulationen keine so große Rolle.
Diese unterschiedliche Stimulationstechnik mag dann auch die etwas unterschiedlichen Ergebnisse bei der Wirkung auf die Exspirationsdauer erklären.
In der Arbeit von ELDRIDGE(1972) ist aus den Orginalregistrierungen bei bestimmten Phasenlagen in der Inspirationsperiode eine plötzliche Zunahme der Phrenicusaktivität zu erkennen. Diese Befunde weisen ebenfalls auf einen Mechanismus des "Gatings" hin,wie er oben schon erwähnt wurde. Es ist möglich, daß bei den in der vorliegenden Arbeit gezeigten sehr hohen Atemzugvolumina, auch Atemhilfsmuskeln beteiligt sind. Diese können bei einer Ableitung des Phrenicus natürlich nicht registriert werden, so daß das Ausmaß der Phrenicusaktivität keinen vollständigen Aufschluß über die Wirkung von atmungsrelevanten Afferenzen gibt.

7.4.4. Die Unterschiede der Oszillationswirkung bei verschiedenen Tiergattungen.

Bei einer Stimulation in der Inspirationsperiode wurde durch Oszillationen an Hunden und Menschen eine Zunahme des Atemzugvolumens ausgelöst. Eine Stimulation in der Exspirationsperiode löste dabei eine Zunahme der Exspirationszeit aus. Diese Befunde sind den in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnissen an der Katze vergleichbar.Im Gegensatz zu den zitierten Arbeiten ist bei der Katze bei inspiratorischer Stimulation allerdings auch eine Zunahme der Inspirationszeit vorhanden.
Die Ursache für die unterschiedlichen Wirkungen der Oszilla-

tionen bei den einzelnen Spezies mag in der unterschiedlichen Schwelle der Dehnungsrezeptoren der Lunge liegen. Die Konstanz der Inspirationsdauer bei Hunden und Menschen, trotz Veränderungen der Phasenlage der Oszillationen, mag daher eine der folgenden Ursachen haben:

1. Im Gegensatz zu Katzen liegt möglicherweise eine niedrige Schwelle des Off-Switch Mechanismus vor, der die Inspirationsperiode abbricht, wenn durch die Inspiration die Atemzugvolumina zunehmen und dadurch eine erhöhte vagale Afferenz erfolgt. Dies führt dann bei spätinspiratorischer Stimulation zu einer Atemzugvolumenzunahme, durch die dann der Abbruch der Inspirationsperiode herbeigeführt wird. Dadurch wird die Inspirationsverlängerung verhindert. Die Folge ist eine weitgehende Konstanz der Inspirationszeit.

2. Es mag aber auch im Vergleich zur Katze eine hohe Empfindlichkeit für Oszillationen vorliegen, die über die Dehnungsrezeptoren zu einem schnelleren Erreichen der kritischen Off-Switch Schwelle führt.

Diese Mechanismen sind möglicherweise bei Hund und Mensch die Ursache für die nahezu konstante Inspirationsdauer. Nach diesen Überlegungen müßten sich nach Durchtrennung der Vagi beim Hund ähnliche Inspirationszeitveränderungen ergeben. Entsprechende Versuche liegen zur Zeit noch nicht vor.

In den 2. hier vorgestellten Experimenten mit durchtrennten Vagi an Katzen war keine wesentliche Änderung der Phasenabhängigkeit der Oszillationswirkung festzustellen. (Abb.21, 22,36,37,50,51). Es konnte in einigen Experimenten mit intakten Vagi gezeigt werden, daß die Inspirationsdauer bei erhöhtem Atemzugvolumen plötzlich abgeschaltet wurde. (off switch). (Kap.3.10.2. Seite 136). In den Fällen in denen das Atemzugvolumen durch die Oszillationsstimulation nicht ausreichend gesteigert wurde,fand ein Off-switch nicht statt. Die Folge war eine innerhalb weiter Grenzen mögliche Verlängerung der Inspirationsperiode durch Oszillationen. (Abb.6 und 33).

Die Oszillationswirkung wird also möglicherweise durch den nervus vagus modifiziert. Bei spätinspiratorischer Reizung mit Atemzugvolumenzunahme verhindert der einsetzende off-switch über den nervus vagus eine Verlängerung der Inspirationsperio-

de. Bei der Katze war dies nur bei sehr hohen Atemzugvolumina zu erkennen. Möglicherweise ist dies bei Mensch und Hund schon bei geringeren Atemzugvolumina gewährleistet.

7.4.5. Die Wirkung der Oszillationen auf die zentralen atmungswirksamen Strukturen der Atmung.

In der Einleitung Kap.1.9. wurde das Atmungsmodell von v.EULER und TRIPPENBACH (1976) vorgestellt.
Einige Ergebnisse aus der vorliegenden Arbeit widersprechen der in diesem Modell vorgestellten Struktur.
Dabei sind sieben Befunde für die Diskussion besonders wichtig:

1. Es gibt innerhalb eines jeden Atemzyklus, etwa zu Beginn des letzten Drittels der Inspiration, eine kurze Phase, in der sich eine Afferenz über die Sinusnerven besonders stark auf die Atmung auswirkt. (gating-Mechanismus) (Kap.3.10.2. Abb. 18, 74, 75 und 93)
2. Durch eine Stimulation in der frühen Inspirationsperiode verkürzt sich die Inspirationzeit. (Kap. 3.5.)
3. Durch eine Stimulation in der späten Inspirationsperiode verlängert sich die Inspirationsperiode solange, wie die Stimulation anhält. (Kap. 3.5. Abb. 6 u. Abb. 33).
4. Die Exspiration kann in der Exspirationsperiode durch eine Stimulation verlängert und in ihrer aktiven Komponente beeinflußt werden. (Kap.3.6. und Kap.3.10.3.)
5. Eine Stimulation, die 0.8 s nach Beginn der Inspiration einsetzt, wirkt auch dann inspirationsfördernd, wenn dann schon die Exspiration begonnen hat;bei späterem Eintreffen wirkt eine Stimulation nur in der Atemphase, in der sie begonnen hat. (Abb.48).
6. Die Inspirationszeit und die Exspirationszeit sind unabhängig voneinander durch Oszillationen zu beeinflussen. (Kap.3.9.1. Abb. 69).
7. Das Atemzugvolumen und die Inspirationszeit sind ebenfalls unabhängig voneinander durch Oszillationen zu beeinflussen. (Kap.3.9.1. Abb.68).

Der auch in dieser Arbeit bestätigte gating-Mechanismus

(Kap.3.10.2.) widerspricht dem oben zitierten Atmungmodell, da die postulierte Zunahme der Empfindlichkeit der Atemzentren für Afferenzen nicht nach einer stetigen Funktion erfolgt, sondern eine Alles oder Nichts Reaktion ohne Abstufung zeigt. Außerdem steigt die Empfindlichkeit für Afferenzen nicht bis zum Ende der Inspirationsperiode an.
Die Tatsache, daß bei einem Stimulationsbeginn in der frühen Inpiration diese verkürzt wird und bei später Stimulation eine Verlängerung erfolgt, läßt sich mit keiner direkten Stimulation eines der drei Neuronen-Pools(A, B oder C) erklären.
Nach dem Modell von Euler und Trippenbach würde eine chemische Afferenz auf den C-Pool hemmend, d.h. inspirationsverlängernd wirken und auf den B-Pool stimulierend, d.h. auf die Atmung vertiefend wirken.
Nach den hier gezeigten Befunden muß dagegen die Bewertung der Afferenzen innerhalb der Inspirationszeit verändert werden.
Dabei scheint es so zu sein, daß die Stimulation zu Beginn der Inspirationsperiode auf einen Neuronenpool wirkt, der den Off-switch begünstigt (kurze Inspirationszeit) und bei spätinspiratorischer Reizung auf einen Neuronenpool einwirkt, der den Off-switch hinausschiebt, bzw. eine Hemmung des vorherigen Neuronen-Pools auslöst bei gleichzeitiger Vertiefung der Atmung. Die Empfindlichkeit für Afferenzen steigt etwa zu Beginn des letzten Drittels der Inspirationsperiode für einige 100 ms stark an. Dies hat fast ausschließlich Wirkung auf die inspiratorische Aktivität ohne auf die Dauer der Inspirationsperiode Einfluß zu nehmen. (Kap. 3.10.2.) Nach dem Modell gibt es nur eine Aktivierung des A-Pools bei gleichzeitiger Hemmung des C-Pools über periphere chemosensibele Afferenzen. Da es aber wie beschrieben eine Art Tor gibt, das diese Afferenzen mehr oder weniger gut auf den A-Pool wirken läßt, ist ein weiterer zischengeschalteter Neuronenpool zu fordern, der die Afferenzen innerhalb der Inspirationsperiode umwertet. Die Vorstellung einer Umwertung der Afferenzen innerhalb der Inspirationsperiode wird auch durch die Beobachtung gestärkt, daß eine Stimulation in der Exspirationsperiode inpiratorische Neurone erreichen kann, wenn eine hohe Atemfrequenz vorliegt und die Stimulation nicht später als etwa 0.8 s nach Inspi-

rationsbeginn einsetzt. Dieser Befund (Abb. 48) veranlaßt zu der Vermutung, daß ein festgelegter Zeitbedarf für die Umfunktionierung der afferenten Signale bzw. der beteiligten Neuronenpools besteht.

Mit diesen Befunden läßt sich kein Alternativmodell aufstellen, allerdings reicht es schon aus, nur für die Katze einen einfachen Wechsel zwischen inspiratorischen und exspiratorischen Neuronen auszuschließen.
Folgende Bestandteile sind nach diesen Befunden in einem Modell, daß weiterhin mit Neuronenpools arbeitet, zu fordern:

1. Das Modell muß Strukturen besitzen, durch die eine Afferenz über die Sinusnerven und Aortennerven (MAREK 1979) frühinspiratorisch eine Begünstigung des Off-switch und spätinspiratorisch ein Hinausschieben des Off-switch bewirkt werden kann.
2. Zuzsätzlich muß ein Mechanismus enthalten sein, der eine davon unabhängige Beeinflussung der Entladungsrate der Efferenz sowohl über den nervus phrenicus, als auch über andere inspiratorisch bedeutsame efferente Nerven erklärt.
3. Eine direkte Verbindung zu efferenten exspiratorischen Nerven muß nach den Ergebnissen von ELDRIDGE (1972) und MAREK (1979) in der Exspirationsperiode ebenfalls enthalten sein.

7.4.6. Die Wirkung der Oszillationen auf die Ventilation.

Vergleicht man die Wirkung der Oszillationen auf die Ventilation, so ergibt sich folgendes Bild:
Bei der Katze kommt es bei einem Stimulationsbeginn in der Inspirationsperiode zu uneinheitlichen Wirkungen. Bei früher Stimulation ist durch die Inspirationsverkürzung eine Ventilationszunahme bedingt. Bei späterem Stimulationsbeginn ist durch die Zunahme der Atemzugvolumina die Ventilation vergrößert, wird aber teilweise durch die Zunahme der Inspirationsdauer kompensiert. (Kap.3.9.3.)

Diese Verminderung der Ventilation bei endinspiratorischer Stimulation würde bei Hunden und Menschen nach den oben zitierten Arbeiten nicht zu erwarten sein. Damit ist der Unterschied der resultierenden Ventilation bei einer exspiratorischen Stimulation zu einer inspiratorischen Stimulation bei Hunden und Menschen noch größer als bei den hier vorgestellten Katzenexperimenten.
Die Bedeutung der Oszillationen für die Atmungregulation würde dadurch bei Hund und Mensch ebenfalls größer sein.

7.4.7. Die Wirkung auf die Atemstromstärke.

Der Verlauf der inspiratorischen Atemstromstärke war atemfrequenzabhängig. Bei normalen Atemfrequenzen zwischen 20 - 35 min setzte die Inspiration mit hoher Stromstärke ein und erreichte in der Mitte der Inspirationsperiode ihr Maximum. Nach einem geringgradigen Strömungsabfall setzt dann gegen Ende der Inspirationsperiode ein sehr schneller Strömungsabfall ein. Bei geringeren Atemfrequenzen ist im mittleren Bereich der Inspiration eine kurze Inzisur mit Strömungsrückgang zu erkennen. Die Ausprägung des sich dadurch ergebenden 1. und 2. Srömungsgipfels wird von der Oszillationswirkung beeinflußt. (Abb. 17) Auch bei hohen Atemfrequenzen kann der Strömungsverlauf durch pCO2-Oszillationen in charakteristischer Weise verändert werden. Bei inspiratorischer Stimulation ist eine Zunahme der Atemstromstärke unmittelbar nach Inspirationsbeginn zu erkennen. Ein Stimulationsbeginn in mittlerer und später Inspirationsperiode wird ebenfalls von einer relativen Zunahme der Atemstromstärke zu diesem Zeitpunkt begleitet. Besonders ausgeprägt ist die Zunahme bei einem Stimulationsbeginn in der 2. Hälfte der Inspirationsperiode. Dabei kommt es während kontinuierlicher Phasenverschiebung bei bestimmten Phasenlagen zu maximalen Atemstromstärken. (Abb. 18, 74 und 75) Die Stimulation scheint zu diesen Zeitpunkten ein Vielfaches der sonstigen Wirkung zu erzielen und führt zu einer maximalen Inspiration. In einem Experiment wurden diese maximalen Atemzüge nur bei bestimmten Phasenlagen festgestellt, ohne daß bei anderen Phasenlagen eine Beeinflussung der Atmung feststellbar war. (Abb. 75). Die Abb. 74 zeigte

dagegen eine stufenweise Beeinflussung der maximalen inspiratorischen Stromstärke bei verschiedenen Phasenlagen. Einen Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser beiden Experimente ist nicht zu erkennen.(Kap. 3.10.2.)
Da bei hoher Atemzugvolumenzunahme der Hering- Breuer Reflex die Inspirationsperiode abbrach, war bei den Atemzügen mit hohen inspiratorischen Stromstärken die Inspirationsdauer nie besonders lang, im Vergleich zu Atemzügen mit niedrigeren Atemzugvolumina.
Der Strömungsverlauf in der Exspirationsperiode ist einfacher. Die starke Thoraxdehnung und die Elastizität der Lunge verursacht zwangsläufig ein frühexspiratorisches Strömungsmaximum welches lediglich durch eine Stimulation der Exspirationsmuskeln oder eine Stimulation der Inspirationsmuskeln modifiziert werden kann.
Die exspiratorische Atemstromstärke wurde ebenfalls von der Phasenlage der Oszillationen beeinflusst. (Abb. 76, 77, 78) Die Abb. 78 zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Stromstärke mit zunehmend später im Atemzyklus einsetzendem Stimulationsbeginn. Dabei erreicht die Stromstärke bei früh exspiratorischem Stimulationsbeginn ihr Maximum. Eine Erklärung für das Ergebnis kann darin liegen, daß die Stimulation bei frühinspiratorischem Beginn nicht bis in die Exspirationsperiode anhalten kann, denn je später die Stimulation in der Inspiration einsetzt, um so mehr wirkt die Stimulation auch in der Exspirationsperiode und führt gleichzeitig zu einer hohen Vordehnung der Lunge bei großem Atemzugvolumen. Ein Stimulationsbeginn in der Exspiration kann nur dann Folgen haben, wenn auch Atemmuskeln stimuliert werden.
Die Stromstärke in der Exspirationsphase wird also von zwei Faktoren mitbeeinflußt:

a. Dem vorausgegangenen Atemzugvolumen.
b. Der Stimulation der Atemmuskeln in der Exspiration.

Der Einfluß des Atemzugvolumens auf das exspiratorische Stromstärkemaximum kann als unstrittig angesehen werden. Der Beweis für den Einfluß von Exspirationsmuskeln kann nur angetreten

werden, wenn bei geringem Inspirationsvolumen das folgende Exspirationsvolumen deutlich größer ist. Dieser Sachverhalt konnte in einigen Experimenten gezeigt werden: (Abb.7, 8, 76, 77, 92)
Die Abb. 77 zeigte darüberhinaus ein exspiratorisches Stromstärkemaximum bei einer exspiratorischen Phasenlage. Die Atemzugvolumina erreichten dagegen ihr Maximum bei einem Stimulationsbeginn in der Inspiration. Daraus kann geschlossen werden, daß eine aktive Exspiration unter Oszillationswirkung einsetzen kann. Für den Fall einer elektrischen Reizung des Sinusnerven sind diese Beeinflussungen schon von ELDRIDGE (1972 b) und MAREK (1979) mit Ableitung der musculi intercostalis interni gezeigt worden. Ein weiteres Indiz für eine aktive Exspiration unter Oszillationswirkung ist die Änderung der Signalform der Stromstärke in der Exspiration bei verschiedenen Phasenlagen. Abb. (7 , 8, 17, 77). Eine solche Beeinflussung der Signalform kann jedoch auch durch eine oszillationsbedingte Phrenicusaktivierung in der Exspirationsphase verursacht sein. (Bremswirkung auf die Exspiration). Eine Differenzierung dieser beiden Wirkungsmöglichkeiten kann durch Messung der Intercostalmuskelaktivität erfolgen. Eine derartige Untersuchung ist in der vorliegenden Arbeit nicht durchgeführt worden.

7.5. Die Bedeutung der Kreislaufzeit für die Rolle der Oszillationen:

Aus den bisher vorgestellten Befunden geht hervor, daß die Wirkung der Oszillationen auf die Atmung durch die Phasenlage der Oszillationen beeinflußt wird. Die Phasenlage der Oszillationen wird von folgenden Faktoren bestimmt:

a. Der Laufzeit der Oszillationen von der Lunge zu den peripheren Chemorezeptoren.
b. Der Atemfrequenz.
c. Dem Verhältnis von Inspirations- zu Exspirationsdauer.

Jede Änderung eines Parameters kann die Phasenlage der Oszillationen verändern. Die Annahme, daß Oszillationen für die Hyperpnoe nach dem Beginn von Arbeit verantwortlich sind, geht

davon aus,daß durch die Steigerung des Herzminutenvolumens die Phasenlage der Oszillationen verändert wird. Unter diesen Umständen ist aber eine Steigerung der Ventilation nur denkbar, wenn die Oszillationen vorher eine Phasenlage hatten, durch die keine maximale Ventilation bewirkt wurde. Eine Phasenlage mit niedrigen Ventilationswerten ist bei exspiratorischem Stimulationsbeginn gegeben. Eine oszillationsbedingte Steigerung der Ventilation ist nur vorstellbar, wenn nach dem Beginn von Arbeit die Phasenlage aus der Exspiration in eine Phasenlage in der Inspiration wechselt. Da bei einer Steigerung des HMV eine Verkürzung der Laufzeit der Oszillationen von der Lunge zu den Chemorezeptoren einsetzt, kommen die Oszillationen bezogen auf die Atemzyklen früher an. Wenn unter Ruhebedingungen eine exspiratorische Phasenlage vorliegt, kann bei genügender Verkürzung der Laufzeit eine inspiratorische Phasenlage mit entsprechender Ventilationserhöhung entstehen. Als Voraussetzung für einen solchen Mechanismus müssen einige Bedingungen erfüllt werden. Es muß ein bestimmtes Verhältnis der Atemfrequenz zur Laufzeit vorliegen, da sich aus beiden Variablen zusammen die Phasenlage ergibt. (siehe unten) Der Einfluß des Verhältnisses der Inspirationszeit zur Exspirationszeit ist von nicht ganz so entscheidender Bedeutung. In den durchgeführten Rechnungen wurde untersucht, welche Beziehungen zwischen Laufzeit und Atemfrequnz vorliegen müssen, damit eine Atmungssteigerung durch Oszillationen denkbar ist.

7.5.1. Rechnungen.

Die Oszillationswirkung ist abhängig vom Zeitpunkt des Stimulationsbeginns nach Beginn der Inspiration des betreffenden Atemzuges. Aus Experimenten wurden die Ventilationsparameter (VT, TI, TE) bestimmt, die je nach Zeitpunkt der Stimulationslatenz, resultierten. (Abb. 19, 79, 80, 81). Bei Kenntnis der Ankunftszeit der Oszillationen d.h. des Stimulationsbeginns,konnten die resultierenden Atemzüge aus den Diagrammen der genannten Abbildungen bestimmt werden.
Bei diesen Rechnungen wurde davon ausgegangen, daß mit dem Beginn der Exspirationsperiode der pCO_2 im arteriellen Blut ansteigt. Nach einer angenommenen Laufzeit von 3 - 8 s geht von

dieser ansteigenden Flanke der Oszillation die Stimulation auf die peripheren Chemorezeptoren des glomus caroticum aus. Die Beeinflussung der einzelnen Atemzüge läßt sich so aus der Stimulationslatenz ableiten.
Dieses Verfahren erlaubt relativ genaue Voraussagen über die Ventilation bei bestimmten Laufzeiten und nach Änderung dieser Laufzeiten. Die Laufzeiten wurden rechnerisch als Verzögerungszeiten simuliert. (Kap.4.2. und 5.2.) Diese Ergebnisse sind immer nur für eine bestimmte Katze zutreffend, da die in den Rechnungen verwendeten Daten, nur für dieses Tier zutreffen.

Um eine allgemeinere Aussage über die Wirkungen von Oszillationen machen zu können, wurde zusätzlich nach einem anderen Verfahren gerechnet. Da die einzelnen Tiere gewisse individuelle Abweichungen auf Oszillationswirkungen zeigen, wurde mit gemittelten Werten aus 13 Experimenten die durchschnittliche Abhängigkeit der Ventilationsparameter von den Phasenlagen bestimmt.(Abb. 62 - 64). Unter Verwendung dieser Daten wurden die Oszillationswirkungen mit dem folgenden Verfahren berechnet:
Aus den Diagrammen der Abb. 62 - 64 geht hervor, welche Atemzugvolumina, welche Inspirations- bzw. Exspirationszeiten bei bestimmten Phasenlagen resultieren. Bei Kenntnis einer Phasenlage ist es also möglich, die Ventilationsparameter zu berechnen. Die Phasenlage der Oszillationen ergibt sich aus der Laufzeit der Oszillationen und der resultierenden Inspirations- bzw. Exspirationsdauer. Um die resultierenden Ventilationsänderungen bei Änderungen der Laufzeiten zu berechnen, wurde ein Rechenverfahren eingesetzt, das die empirischen Daten der Abb. 62 - 64 berücksichtigt. (Kap. 4.3.) Die Bestimmung der Phasenlagen wurde mit Hilfe eines iterativen Rechenverfahrens durchgeführt. (Kap.4.3.)

7.5.2. Anwendungen der Rechenverfahren.

Mit Hilfe der beiden oben genannten Verfahren wurden folgende Fragen beantwortet:
1. Abhängigkeit der Ventilation von der Laufzeit der

Oszillationen zwischen Lunge und Chemorezeptor.
2. Berechnung des Einstellverhaltens der Ventilation nach Laufzeitänderungen.
3. Ventilationsunterschiede bei Richtungswechsel der Laufzeitänderungen.
4. Die Bedeutung der Atemfrequenz für die Ventilationsänderungen.
5. Stabilitätsuntersuchungen der Oszillationswirkungen.

7.5.2.1. Ergebnisse des Rechenverfahrens 1.

Die Abhängigkeit der Ventilation von der Laufzeit der Oszillationen zwischen Lunge und Rezeptoren ist in der Abb. 84 mit dem Rechenverfahren 1 berechnet worden. Dabei zeigte sich daß sich alle Ventilationswerte nach einer Laufzeitänderung von 3.2 s wiederholen und Minima und Maxima durchlaufen. Die Zeit von 3.2 s entsprechen der mittleren Periodendauer der Atmung während der Ventilationsänderungen. Es ist aus dieser Abb. zu entnehmen, daß bei geringgradigen Verminderungen der Laufzeit große Ventilationsänderungen resultierten.

Bei diesen Rechnungen wurde die Abhängigkeit der Atmungsparameter vom Stimulationsbeginn als feste Beziehung eingegeben. Dazu wurden Regressionsgraden in einzelnen Bereichen der Phasenlagen berechnet.

Die einzelnen Atemzüge in der Abb.79 - 81 wiesen beträchtliche Streuungen der Einzelwerte um die Regressionsgeraden auf. Die Ursache für die Streuung der Werte ist im Einzelnen nicht aufzuschlüsseln. Es kann aber angenommen werden, daß auch die Katze selbst bei konstanter Phasenlage mit einer gewissen Streuung der Atmungsparameter reagiert. Diese Streuung führt dazu, daß bei der Annahme einer bestimmten Laufzeit die Inspirationszeiten und Exspirationszeiten bei jedem Atemzug etwas variieren. Da dann die durch diese Atemzüge ausgelösten Oszillationen ebenfalls variieren, ist der Stimulationsbeginn der Oszillationen ebenfalls wieder verschoben usw. Es wurde mit dem Rechenverfahren 1 geprüft, ob trotz dieser Schwankungen eine konstante Zuordnung der Ventilation zur Laufzeit der Oszillationen möglich ist.

Die gestrichelten Linien in der Abb. 83 und 84 zeigen die re-

sultierende Atmungsgrößen bei einer Schwankungsbreite in der Rechnung, die der Schwankungsbreite in den empirischen Daten entsprach. (gestrichelte Linie der Abb. 79 - 81) Es ist zu erkennen, daß trotz der Annahme dieser Schwankungsbreite die Ventilation eine Funktion der Laufzeit ist.

In der Abb. 82 wurde das Ergebnis einer Berechnung des Übergangs der Atmungsgrößen im Kurzzeitbereich bei Verkürzung der Laufzeit der Oszillationen dargestellt. Dabei zeigt sich, daß bei sprunghafter Änderung der Laufzeiten die Ventilation nach 2 - 3 Atemzügen ebenfalls einen neuen steady state erreicht hat.
Die errechneten Ventilationsänderungen waren unterschiedlich, je nachdem von welcher Ausgangslage aus die Laufzeit verändert wurde. So ist bei bestimmten Ausgangslagen eine Verkürzung der Laufzeiten mit einem Ventilationsabfall verknüpft. In allen Rechnungen war bemerkenswert, daß zu einer Erhöhung der Ventilation eine wesentlich geringere Laufzeitänderung erforderlich war als zu einer Verminderung der Ventilation. Die Ursache liegt in sehr massiven Ventilationsänderungen bei einem Übergang des Stimulationsbeginns von der Exspiration in die Inspirationsperiode. Bei einem Übergang des Stimulationsbeginns von der Inspirationsperiode zur Exspirationsperiode durch Laufzeitverkürzung ist eine wesentlich größere Laufzeitänderung für eine vergleichbare Ventilationsänderung erforderlich.

7.5.2.2. Ergebnisse des Rechenverfahrens 2.

Mit Hilfe des Rechenverfahrens 2 war es möglich, die Atemfrequenz und die oszillationsbedingten Änderungen der Atmungsgrößen zu variieren und den Einfluß dieser Variablen auf die Oszillationswirkungen zu berechnen.
Bei dem Rechenverfahren 2 wurden als empirische Vorgaben die prozentualen Beeinflussungen der Atmungsgrößen eingesetzt. Es mußten deshalb nur die Grenzparameter eingegeben werden. Dazu gehörten:
a. Die minimale In- und Exspirationszeit.
b. Die maximale In- und Exspirationszeit.

c. Die maximalen und minimalen Atemzugvolumina.
Außerdem war es erforderlich das Rechensystem in einer vorgegebenen Ausgangslage zu starten. Dazu war es notwendig,5 Atemzüge bei konstanter Laufzeit mit den einzelnen Atmungsparametern einzugeben. Nach dem Beginn des Rechenvorgangs wurden 15 Atemzüge bei konstanter Laufzeit berechnet. Es stellte sich eine konstante Phasenlage ein, die dann durch schnelles oder schrittweises Ändern der Laufzeiten variiert wurde. Die Ergebnisse dieser Rechnungen sind in den Abb. 85 - 86 dargestellt.

Die Abhängigkeit der Ventilation von der Laufzeit der Oszillationen entsprach etwa den Ergebnissen der Abb. 84 des Rechenverfahrens 1. Bei den Rechnungen der Abb. 85 wurde die Laufzeit in zwei Richtungen variiert und zwar sowohl von 14 s auf 1.5 s schrittweise vermindert, als auch von 1.5 s auf 14 s erhöht. Die Ergebnisse waren je nach Richtung der Laufzeitänderung unterschiedlich.
Für die Ventilation ist von entscheidender Bedeutung, ob bei einer Änderung der Laufzeit eine inspiratorische oder exspiratorische Phasenlage vorliegt. Bei einer Verminderung der Laufzeit und Vorliegen einer exspiratorischen Phasenlage liegt bei bestimmten Werten der Stimulationsbeginn der Oszillationen in dem letzten Teil der Inspirationsperiode. Sofort ergibt sich eine Verlängerung der Inspirationsperiode, so daß der Stimulationsbeginn bezogen auf den Atemzyklus in die Mitte der Inspirationsperiode fällt. Die resultierende Ventilation ist dadurch besonders hoch. Es kommt also zu einem sofortigen und endgültigen Wechsel der Ventilation. Im Gegensatz dazu verläuft bei einer Erhöhung der Laufzeit und Vorliegen einer inspiratorischen Phasenlage der Wechsel der Phasenlage zu einer exspiratorischen Phasenlage, wie im folgenden beschrieben wird:
Eine schrittweise Verlängerung der Laufzeit bewirkt einen zunehmend späteren Stimulationsbeginn mit zunehmender Verlängerung der Inspirationsperiode. Dadurch bleibt die Phasenlage inspiratorisch. Die Oszillationen, die durch diese langen Atemzüge erzeugt wurden, sind ebenfalls verlängert und kommen später in den folgenden Atemzügen an. Dadurch wird die

Inspirationsperiode weiter verlängert usw..Erst wenn die Inspirationsperiode keine weitere Verlängerung erfahren kann, weil TI max erreicht wurde, fällt der Stimulationsbeginn in die Exspirationsperiode. Damit ist dann auch eine plötzliche Ventilationsverminderung verbunden. Wenn die Laufzeit lang ist und mehrere Atemzüge vergehen, bis die in der Lunge erzeugten Oszillationen auf die Atmung wirken, dann ist bei Erhöhung der Laufzeit eine exspiratorische Stimulation ausgeschlossen. Bei Überschreitung von TI max springt die Stimulation in die Inspiration des nächsten Atemzuges.
Dieser Vorgang ist zwangsläufig und wird in seinem Ausmaß von folgenden Größen beeinflußt:

a. Richtung der Laufzeitänderung.
b. Dem Ausmaß der Verschiebung.(Anzahl der Atemzüge, die zwischen Erzeugung der Oszillationen und ihrer Ankunftszeit vergehen.
c. Dem Ausmaß der Inspirationsverlängerung (TI max - TI min)

Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmung hängt also wesentlich davon ab, ob eine Erhöhung der Laufzeiten oder eine Verminderung der Laufzeiten stattfindet. Die physiologische Konsequenz der Richtungsabhängigkeit der Ventilationswirkungen bei Laufzeitänderungen ist aus der Abb. 90 zu entnehmen. Bei einer rechnerischen Verkürzung der Laufzeit erfolgte dort eine Erhöhung der Ventilation. Bei einer erneuten Verlängerung der Laufzeit blieb die Ventilation weitgehend konstant. Das bedeutet, daß die Oszillationen nur ventilationssteigernd wirken und sich eine Ventilationsverminderung durch Verkürzung der Laufzeit nicht ergibt. Die Ventilation kann theoretisch durch den folgenden Mechanismus wieder gesenkt werden:
Eine Verlängerung der Laufzeit unter physiologischen Bedingungen würde voraussetzen, daß eine Senkung des HMV durch verminderte körperliche Belastung bei verminderter CO_2-Produktion erfolgt. Dadurch wird die anfangs vorhandene Hyperpnoe zu einer Hyperventilation mit Senkung des mittleren arteriellen pCO_2. Die Oszillationsamplitude wird dann solange vermindert bis die Oszillationswirkung entfällt. Damit ist auch die oszillationsbedingte Hyperventilation ausgeschaltet.

Es ist also bei dem Beginn von Arbeit möglich, daß Oszillationen eine Hyperpnoe verursachen. Da aber eine Laufzeitverlängerung die Ventilation nicht wieder senkt, folgt eine Hyperventilation, durch die dann eine Senkung der Ventilation durch die Abnahme der Oszillationswirkung gewährleistet ist.

Bei Menschen und Hunden wurden keine Inspirationsverlängerungen durch Oszillationswirkungen beobachtet.(Kap. 7.4.4) Aus diesem Grunde wirken Laufzeitänderungen in der einen, wie in der anderen Richtung auf die Ventilation gleich. Lediglich der Übergang vom Ende der Exspiration zum Beginn der Inspiration ist richtungsabhängig. Welchen Sinn diese ungleiche Oszillationswirkung bei den verschiedenen Tieren hat, ist nicht klar.

7.6. Hinweise für die Theorie der oszillationsbedingten Hyperpnoe nach dem Beginn von Arbeit :

Von BAND et al (1969) wurde schon die mögliche Bedeutung der Laufzeit der Oszillationen für deren Wirkung auf die Atmung erwähnt. Auf den gleichen Sachverhalt wurde später auch von BLACK et al (1973) verwiesen. Dabei wurde vor allem die Rolle des Herzminutenvolumens für die Laufzeit zwischen Lunge und den peripheren Chemorezeptoren diskutiert.
Es wurden allerdings bisher keine detailierteren Rechnungen vorgestellt, da die empirischen Daten unzureichend waren und keine feste Zuordnung der Phasenlagen durchgeführt werden konnten.
CUNNINGHAM u. DRYSDALE (1976) bestimmten an Menschen die Zirkulationszeit zwischen Lunge und Ohrläppchen mit Hilfe eines Ohroximeters. Die von ihnen bestimmte Zirkulationszeit lag bei durchschnittlich 5 s, verlängerte sich im Liegen auf 6 s und verkürzte sich bei mäßiger Arbeit auf 4 s. Die Autoren gingen bei ihren Überlegungen davon aus, daß die Ankunftszeit von Oszillationen am Ohr etwa der Ankunftszeit der Oszillationen an den Chemorezeptoren entspricht. Die Feststellung der Autoren, daß unter Ruhebedingungen die Oszillationen in ihrem Wirkungsbeginn immer in die Exspiration fallen, muß mit Zurückhaltung bewertet werden, da diese Feststellung nur für eine ganz be-

stimmte Atemfrequenz zutreffen kann.
Eine der häufigsten Versuche,Oszillationswirkungen als zusätzlichen Atemantrieb nachzuweisen,ist mit Hilfe von Experimenten durchgeführt worden, bei denen inspiratorisch oder durch Zufuhr von CO2 auf der venösen Seite (venous loading der arterielle pCO2 erhöht wurde. Beide Methoden wirken auf die Oszillationsamplituden unterschiedlich. Die Ergebnisse dieser Experimente können keine klaren Ergebnisse liefern, da die Phasenlage der Oszillationen nicht ausreichend berücksichtigt wird. (siehe Einleitung 1.8.) Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit muß davon ausgegangen werden, daß die Oszillationsamplituden relativ unwichtig für die Oszillationswirkungen sind. Die unterschiedlichen Befunde dieser Experimente (venous loading) haben verschiedene Spekulationen ausgelöst bis hin zu venösen pCO2 Rezeptoren. (WASSERMAN 1975)
Die anderen Methoden des alternierenden Atmens von CO2 angereicherter und CO2- freier Luft hat ähnliche Probleme der Phasenlagenbestimmung. (alternate breath). Dazu kommen Störungen der Atmung durch Atmungsventile und die Hyperventilation durch die Meßsituation.(siehe Einleitung Kap. 1.8.)
Von einigen Autoren wurden Experimente mit künstlicher Beatmung durchgeführt, die Effekte auf die phrenicus Aktivität bei durchtrennten Vagi zeigten. Eine solche Beeinflussung ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nur auf Oszillationswirkungen zurückzuführen.(Kap.6.3.) außerdem (ELDRIDGE 1978, PLAAS- LINK et al 1978)
Ein sehr überzeugender Beweis der Bedeutung von Oszillationen konnte von BLACK et al (1971) gezeigt werden. In diesem Experiment wurden die beiden arteriae carotides communes von zwei Katzen über Kreuz miteinander verbunden. Dabei konnte gezeigt werden, daß die sogenannte Geber-Katze (Oszillationslieferant) eine Tendenz zeigte, die Atmungsfrequenz der Empfänger-Katze zu beeinflussen. Eine analoges Experiment konnte auch im Kap. 3.2.2. mit künstlichen Oszillationen gezeigt werden. Da bei künstlichen Oszillationen die Blutdruckeffekte keine Rolle spielen, ist auch bei dem Kreuzexperiment der Katzen eine Atmungsbeeinflussung der Empfänger-Katze durch Blutdruckschwankungen nicht anzunehmen. Nach der Gabe von Dia-

mox fand keine Beeinflussung der Atmung der einen Katze durch die andere Katze statt. Unter Hypoxie waren die Beeinflussungen dagegen sehr stark.
Einige weitere Befunde anderer Autoren geben gute Hinweise auf die Bedeutung der Oszillationen bei der Atmungsregulation.
Von WHIPP et al (1978) konnte gezeigt werden, daß unter Arbeit die schnelle Komponente der Atmungsanpassung an die intakte Funktion der Chemorezeptoren gebunden ist. Außerdem konnten HONDA et al (1974) an Patienten mit bilateraler Sinusnervenresektion ebenfalls zeigen, daß deren Anpassung an Arbeit von der Atmungsseite her verzögert abläuft. (HONDA et al 1978)

7.7. Allgemeine Betrachtung.

Die Phasenlage der Oszillationen wird von den zwei Faktoren:
a. der Laufzeit zwischen Lunge und Chemorezeptoren und
b. der mittleren Atemfrequenz bestimmt.
Unter der Annahme, daß die Oszillationen eine Rolle bei der Atmungsanpassung an Arbeit spielen, muß von einer exspiratorischen Stimulation unter Ruhebedingungen ausgegangen werden. Dies setzt allerdings eine bestimmte Beziehung zwischen Laufzeit und Atemfrequenz voraus.Es stellt sich die Frage,ob unter Ruhebedingungen die mittlere Atemfrequenz oder die Laufzeit so eingestellt wird, daß eine exspiratorische Phasenlage resultiert. Die Frage kann nicht abschließend beantwortet werden.

Geht man von einer Beeinflussung der Laufzeit aus, so müssen die Strecken berücksichtigt werden, die die Laufzeit bestimmen. Die Laufzeit der Oszillationen setzt sich aus unterschiedlichen Teilstrecken zusammen. (Kap.3.11.1) Nur in zwei der Teilstrecken fließt bei Erhöhung des HMV das Blut schneller: a. Die Teilstrecke Lunge - linkes Herz, und b. die Teilstrecke linkes Herz - Abgang der arteria carotis communis bzw. truncus brachiocephalicus. Die Laufzeit von dort zu den beiden glomera carotica wird nicht oder nur wenig durch Arbeit verkürzt. Die Aortenrezeptoren, die ebenfalls pCO_2 Oszillationen messen können (HANSON et al 1978), registrieren die chemischen Signale zeitlich früher, als die Chemorezeptoren der glomera carotica. Die Phasenverschiebung zwischen den Meßsig-

nalen dieser Meßstellen mag eine Information enthalten, nach der die Laufzeit geregelt wird. Die Möglichkeit einer Laufzeitänderung zu den Aortenrezeptoren ist nicht mehr besonders groß. Es mag aber trotzdem durch eine vegetative Gefäßtonusänderung im facialen Bereichen auf der langen Strecken von der Aorta zur Bifurkation der arteria carotis communis zu Laufzeitänderungen kommen. Untersuchungen darüber sind noch nicht durchgeführt worden.
Die Frage, wie das Verhältnis der Ruhefrequenz der Atmung zur Laufzeit eingestellt wird, ist also offen.

Unter der Annahme einer exspiratorischen Phasenlage in Ruhe kann der Regulationsvorgang durch Oszillationen in folgender Weise beschrieben werden:
Der betrachtete Organismus würde aus einer Ruhelage mit dynamischer Muskelarbeit beginnen. Der erste physiologische Anpassungsmechanismus beginnt mit schneller Erhöhung der Herzfrequenz und Erhöhung des HMV.(Kap.1.7. Es kann davon ausgegangen werden, daß sich bei den ersten Bewegungen durch die muskuläre Venenpumpe ein erhöhter venöser Rückstrom ergibt. Mit einer Erhöhung des venösen Rückstromes geht eine sofortige Erhöhung des in die Lunge anflutenden CO2 einher. Dadurch wird die Amplitude der Oszillationen der ersten Atemzüge erhöht. Durch den etwas schnelleren Transport in den Gefäßen kommen die Oszillationen in der nächsten oder übernächsten Atmungsperiode früher an. Die Folge ist der Wechsel aus einer exspiratorischen in eine inpiratorische Phasenlage mit erhöhten Atemzugvolumina. Diese führen ihrerseits wiederum zu einer Zunahme der Oszillationsamplituden. Bei erhöhter CO2- Produktion und erhöhtem venösen Rückstrom wird die ansteigende Flanke der Oszillationen steiler. Mit dem Anstieg der Flanke wird die Entladung der Chemorezeptoraktivität eher das Maximum erreichen (Kap.7.3). Dadurch wird das Stimulationsmaximum früher erreicht, was sich wie eine Verkürzung der Laufzeit auswirkt. (Phasenvorlauf Kap. 7.3.)

Im Einzelnen wirken sich die Kreislaufgrößen auf die Oszillationswirkung folgendermaßen aus:

Verstärkt wird die Oszillationswirkung durch:

a. HMV-Erhöhung (unter Annahme einer exspiratorischen Phasenlage unter Ruhebedingungen)

b. endogene CO_2- Produktion. (erhöht die Steigung der Oszillationen.)

c. Hypoxie.

Gesenkt wird die Oszillationswirkung durch :

a. Hyperventilation. (Abnahme der Oszillationsamplituden)

b. Hyperoxie.

Die aufgeführten Größen werden ihrerseits bis auf eine Ausnahme durch die Oszillationswirkung vermindert. Die Oszillationen sind im Sinne einer Gegenkopplung wirksam.
Lediglich die oszillationsbedingte Hyperpnoe wirkt auf die Oszillationswirkung durch die Zunahme der Atemzugvolumina bei konstantem pCO_2 verstärkend. (Dies ist regelungstechnisch eine Mitkopplung.)
Der Vorgang der schnellen Ventilationssteigerung nach Verschiebung der Phasenlagen bei dem Beginn von Arbeit kann als eine Art Störgrößenaufschaltung angesehen werden, da schon eine Atmungssteigerung einsetzt, wenn noch keine Änderung der Sollwerte des Säuren-Basen-Status erfolgt.

Ungeklärt ist bisher die Rolle der efferenten Innervation der peripheren Chemorezeptoren. Ob sie eine Verstellung der Empfindlichkeit oder des Frequenzganges der Chemorezeptoren bewirken ist nicht endgültig geklärt. AGGARAWAHL (1978) konnte keine Empfindlichkeitssteigerung für CO_2 unter Arbeit feststellen.

8. Zusammenfassung.

8.1. Aufgabenstellung.

Die schnelle Anpassung der Ventilation nach Beginn von Arbeit an die erhöhten Anforderungen gehört zu den nicht vollständig geklärten Regulationsmechanismen. YAMAMOTO (1960) vermutete, daß durch den Beginn von Arbeit die Blutgasoszillationen im arteriellen Blut in ihrer Amplitude vergrößert werden und daß dadurch auf die peripheren Chemorezeptoren eine stärkere Stimulation ausgelöst wird, ohne daß eine Änderung des mittleren pCO_2 und pH-Wertes erfolgt. Es konnte von BLACK und TORRANCE (1967) für elektrische Reize und von BERNARDS (1969), HOWARD (1969), BAND, CAMERON und SEMPLE (1970) für chemische Reize gezeigt werden, daß der Zeitpunkt des Stimulationsbeginns von peripheren Reizen, bezogen auf den Atemzyklus, entscheidend für die Wirkung auf die Atmung ist (Phasenabhängigkeit).
Von BAND et al (1969) und BLACK et al (1973) wurde deshalb ein neuer Wirkungsmechanismus der pCO_2- Oszillationen als Ursache für die relative Hyperventilation zu Beginn von Arbeit postuliert. Dabei gingen die Autoren von der Überlegung aus, daß eine Verkürzung der Laufzeit der Oszillationen von der Lunge zu den peripheren Chemorezeptoren die Ankunftszeit der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus ändert und dadurch unter bestimmten Bedingungen eine Ventilationssteigerung stattfinden kann. Diese Laufzeitänderung könnte durch die sehr schnelle Erhöhung des Herzminutenvolumnens nach Beginn von Arbeit erfolgen.
Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es herauszufinden, ob und unter welchen Bedingungen Oszillationen für die Atmungsanpassung eine Rolle spielen können.

8.2. Methoden und experimentelle Durchführung.

Zur Untersuchung der Wirkung von pCO_2-Oszillationen auf einzelne Atemzüge wurde eine Methode entwickelt, Oszillationen in einem extrakorporalen Kreislauf zu erzeugen und mit diesen Oszillationen die beiden arteriae carotides communes zu perfundieren. (Abb.1) Die Oszillationen wurden durch periodisches Mischen von Blut mit erhöhtem pCO_2 und Blut mit normalem pCO_2 erzeugt.(Kap.2.1.4.)

Die Erhöhung des pCO2 erfolgte in einem Gasaustauscher ohne Beeinflussung des pO2.(Kap. 2.1.6.) Die Pufferbase des Blutes blieb unverändert.
Die Oszillationen konnten in ihrer Amplitude ihrer Frequenz und in ihrer Beziehung zum Atemzyklus eingestellt werden. Die Amplituden der künstlichen Oszillationen waren etwa um einen Faktor 1.5 - 3 größer, als die der natürlicher Oszillationen bei vergleichbaren Atemfrequenzen unter Ruhebedingungen. Da die CO2-Produktion unter Arbeit auf ein Mehrfaches der Ruheproduktion ansteigt, ergeben sich dann größere Oszillationsamplituden, als bei den in dieser Arbeit getesteten Oszillationen.
Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurden an Katzen beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Gewichte der Tiere lagen sehr hoch und variierten von 3.5 kg - 6.0 kg. Die Narkose wurde mit 30 mg kg^{-1} Chloralose und 160 mg kg^{-1} Urethan durchgeführt. Bei künstlicher Beatmung wurde das Tier zusätzlich mit Flaxedil paralysiert.
Da im arteriellen Blut pCO2 und pH gemessen wurde, war das Blut der Katzen heparinisiert.

Das arterielle perfundierende Blut war immer normoxisch. Durch den extrakorporalen Kreislauf und den Gasaustauscher war eine Verdünnung des Blutes mit 10 - 20 % Plasmaexpander (Macrodex) erforderlich.
Der pH und pCO2 Wert der Oszillationen des Perfusionsblutes wurde in zwei Meßsystemen etwa 6 cm vor den glomera carotica bestimmt. (Abb. 1)
Die 90% Antwortzeit für die pCO2 Messung lag bei 800 ms und für pH bei 200 ms. Die für diese Werte notwendige Blut- Stromstärke lag bei 60 ml min^{-1}. (Kap. 2.1.2. und 2.1.3.)
Die Ankunftszeit der Oszillationen an den glomera carotica konnte bis auf etwa 150 ms genau berechnet werden. Dazu wurde die konstante Laufzeit bestimmt, die vom Messen der Oszillationen bis zum Katheterausgang benötigt wurde. Da die Katheter bis zu den Bifurkationen der Arteria carotis communis vorgeschoben wurden, konnte aus den Registrierungen der pCO2 und pH Oszillationen unter Berücksichtigung der Laufzeit die An-

kunftszeit dieser Oszillationen am Chemorezeptor bestimmt werden.

Die Oszillationen konnten von zwei verschiedenen Signalgebern gesteuert werden:

1. Mit Hilfe eines Generators unabhängig von der Frequenz der spontan atmenden Katze. (open loop). (Kap. 2.4.)
2. Mit Hilfe von Steuersignalen, die aus dem Pneumotachogramm der Katze gewonnen wurde. (closed loop). (Kap. 2.4.)

8.3. Die Phasenlage der Oszillationen.

Die Verwendung von Oszillationen zur Stimulation der peripheren Chemorezeptoren bedeutet eine nichtkontinuierliche Beeinflussung der Atmung über die peripheren Chemorezeptoren. Aus der Literatur ist bekannt, daß das Übertragungsverhalten der peripheren Chemorezeptoren nur schnelle pCO_2-Messungen gewährleistet. Wahrscheinlich werden die O_2- und pH-Oszillationen durch die langsame Diffusion lediglich als gemittelte Größen eine gleichmäßige Stimulation der Chemorezeptoren bewirken.

Aus diesem Grunde bezieht sich die Wirkung der Oszillationen nur auf pCO_2-Oszillationen.

Die Untersuchung der Beeinflussung der Atmung durch Oszillationen wurde mit Hilfe von Pneumotachogrammregistrierungen durchgeführt.

Bei der zeitlichen Zuordnung der in den Messystemen bestimmten Oszillationen zu den Atemzyklen müssen folgende Latenzzeiten berücksichtigt werden.:

1. Die Laufzeit von der pH- und pCO_2-Registrierung in den Meßsystemen bis zur Bifurkation der beiden arteriae carotides communes. (0.8 - 1.2 s)
2. Die Übertragungszeit im Chemorezeptor von 0.2 - 0.4 s.
3. Die neuronale Verzögerungszeit im CNS bis zur Aktivierung des nervus phrenicus von 30 ms für inspiratorische Effekte und 100 ms für exspiratorische Effekte.

Unter der Berücksichtigung der oben genannten Laufzeiten, konnte festgestellt werden, daß eine Beeinflussung der Pneumotachogrammsignale mit dem Beginn des Anstiegs des pCO_2 einer

Oszillationsperiode einsetzte und mit dem Beginn des Abfalls der pCO_2 Signale beendet war. Es gab demnach einen Stimulationsbeginn und Stimulationsende in einer Oszillationsperiode. (Kap.2.5., Abb. 6, Abb. 33).
Der Stimulationsbeginn der Oszillationen geht von dem Beginn des Anstiegs des pCO_2 der Oszillationen aus.
Die Zeit, die vom Beginn des Anstiegs des pCO_2 in den Meßsystemen bis zu ersten Atmungseffekten im Pneumotachogramm verging, wurde bestimmt. Bei Kenntnis dieser Zeit konnte für jede Oszillation der dazugehörige Stimulationsbeginn im Pneumotachogramm markiert werden.
Es gab zwei Definitionen, um die Lage des Reizbeginns jeder Oszillation im Atemzyklus zu bescheiben:
1. Stimulationslatenz. Angabe des Reizbeginns in Sekunden nach dem Inspirationsbeginn des betreffenden Atemzuges. (Kap. 3.3. Seite 85)
2. Phasenlage. Angabe des Stimulationsbeginns in % der jeweiligen Periodendauer der In- bzw. Exspiration. (Kap. 3.3. Seite 85)

8.3.1. Die Bedeutung der Oszillationsfrequenz.
Die Oszillationsfrequenz wurde in dem Großteil der Experimente mit Hilfe eines Generators eingestellt. Dabei spielte das Verhältnis zwischen der spontanen Atmungsfrequenz und der Oszillationsfrequenz für die Wirkung der Oszillationen eine große Rolle.
Die Beziehungen der Periodendauer der Oszillationen zu den Atemzyklen lassen sich in drei Gruppen unterteilen.:

1.Bei einer kürzeren Periodendauer der Oszillationen als die Periodendauer der Atmung ergab sich eine kontinuierliche Verschiebung der Ankunftszeit der Oszillationen bezogen auf den Atemzyklus. Dabei treffen die aufeinanderfolgenden Oszillationen jedesmal etwas früher im Atemzyklus ein,als vorhergehende. Da die Oszillationen je nach Ankunftszeit im Atemzyklus unterschiedliche Wirkungen auf die Atmungsgrößen ausüben, wie noch gezeigt wird,ist eine kontinuierliche Veränderung der Atmungsparameter die Folge. Diese Änderungen der Atmungsparameter

sind als Schwebungen in den Originalregistrierungen zu sehen. (Abb. 15, 16, 17, 18).
Zur Untersuchung der Wirkung der Oszillationen auf einzelne Atemzüge war das aus folgenden Gründen ein besonders günstiger Versuchsansatz: Da die verschiedenen Phasenlagen systematisch hintereinander durchlaufen werden, ist die mittlere Ventilation über eine längere Zeit konstant, obwohl kurzfristig sehr hohe Ventilationswerte auftreten, die aber im gleichen Ausmaß von niedrigen Ventilationswerten gefolgt werden. Dadurch ergibt sich während eines Meßzyklus keine Verschiebung des mittleren arteriellen pCO_2, so daß auch über längere Zeit hinweg konstante Versuchsbedingungen erhalten werden konnten.

2. Bei einer Frequenzgleichheit der Oszillationsfrequenz zur Atemfrequenz ist die Phasenlage konstant.
Eine Gleichheit der Periodendauer der Oszillationen mit der Atmung ist aus folgenden Gründen oft geben:

a. Die Oszillationen werden durch die Atmung getriggert. Dieser Sachverhalt liegt bei natürlichen Oszillationen vor, die durch die Atemzyklen erst erzeugt werden. Bei künstlichen Oszillationen ist eine solche Triggerung durch die Steuerung der Oszillationen mit Hilfe der Pneumotachogrammsignale möglich und wird im Kap. 5 beschrieben.
b. Die Atmung wird durch Oszillationen so beeinflusst, daß sich die Atmungsfrequenz der Oszillationsfrequenz anpasst.

3. Bei einer längeren Periodendauer der Oszillationen, als die Periodendauer der Atmung kann es ebenfalls zu den schon oben gezeigten kontinuierlichen Phasenverschiebungen der Oszillationen gegenüber den Atemzyklen kommen. Im Gegensatz zu der Situation kürzerer Periodendauern der Oszillationen kann es dazu kommen, daß sich die Atemfrequenz an die Oszillationsfrequenz angleicht. Der Funktionsmechanismus der Triggerung der Atemfrequenz wird unten noch einmal beschrieben.(Kap. 3.2.2., Abb. 6, 14, 15, 16, 33 und 48.)

8.4. Die Oszillationsparameter.

Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsgrößen ist von drei Parametern wesentlich beeinflußt:

1. Der Lage der Stimulationen zum Atemzyklus.
2. Der Stimulationsdauer.
3. Der Flankensteilheit der Oszillationen bzw. die Oszillationsamplituden.

Aus Experimenten mit elektrischen Reizungen des Sinusnerven war bekannt, daß die Wirkung von kurz dauernden Reizen von der Lage dieser Reize zum Atemzyklus abhängig waren. (BLACK und TORRANCE (1967), BERNARDS et al (1969), HOWARD et al (1969), ELDRIDGE (1972,1975,1978), MAREK(1979)).
Die Ergebnisse dieser Untersuchungen konnten bei der Untersuchung der Wirkung von Oszillationen bestätigt werden.
Der Stimulationsbeginn bzw. die Phasenlage der Oszillationen war von entscheidender Bedeutung für die Wirkung der Oszillationen. Die physiologisch wichtigsten Beeinflussungen wurden bei einem Stimulationsbeginn in der Inspirationsperiode ausgelöst. Dabei waren bei einem Stimulationsbeginn im zweiten Teil der Inspirationsperiode besonders massive Änderungen der Atmung auslösbar.
Es war also für die Wirkung der Oszillationen von Bedeutung, ob die stimulierende Flanke der Oszillationen zeitlich mit dieser Phase des Atemzyklus zusammentraf. Je länger die Periodendauer einer Oszillation war, umso wahrscheinlicher war das zeitliche Zusammentreffen der empfindlichen Phase im Atemzyklus mit der stimulierenden Flanke der Oszillationen.
Da bei natürlichen Oszillationen die Periodendauer der Oszillationen etwa der Periodendauer der Atmung entspricht, wurde die Oszillationsfrequenz der Atmungsfrequenz der Tiere angeglichen. Da aber auch eine kontinuierliche Phasenverschiebung der Oszillationen zum Atemzyklus gewährleistet sein mußte, wurde die Oszillationsfrequenz etwas höher eingestellt. (Kap. 3.2.3. und Kap. 3.3.1.)
Die Amplitude der Oszillationen wird durch zwei Faktoren bestimmt:

a. Die Periodendauer der Oszillationen.
b. Die Steigung der Oszillationen

Die Steigung der ansteigenden Flanke der pCO2-Oszillationen wird vor allem durch die Menge CO2 bestimmt, die der Lunge aus den Venen zugeführt wird. Da die Chemorezeptoren sowohl eine differentielle wie auch proportionale Antwortcharakteristik haben, können beide Faktoren Einfluß nehmen.
Die Bedeutung der Steigung der Oszillationsflanken für die Wirkung der Oszillationen konnte in dieser Arbeit nur unzureichend bestimmt werden.Ein wesentlicher Grund lag in der unterschiedlichen Narkosetiefe der Tiere, die zu sehr unterschiedlichen CO2-Empfindlichkeiten führten.
Bei kleinen Oszillationsamplituden war zum Teil eine Verdopplung der Ventilation festzustellen, während bei anderen Tieren auch mit sehr großen Amplituden nur geringgradige Ventilationsänderungen verursacht werden konnten. (Kap. 3.7. Tabelle Seite 111)

8.5. Die Wirkung der Oszillationen auf die Atmungsgrößen.

Eine Beeinflussung der Atemzugvolumina durch Oszillationen konnte sich nur ergeben, wenn eine Stimulation in der Inspirationsperiode des Atemzyklus erfolgt. Die resultierenden Atmungsparameter bei einem Stimulationsbeginn in der Expirationsphase wurden als Bezugswerte bzw. Kontrollwerte verwendet. Die Angaben beziehen sich deshalb jeweils auf Werte, die bei einem Stimulationsbeginn jeweils zu Beginn der Exspirationsperiode bestimmt werden konnten.
Im einzelnen wurden folgende Oszillationswirkungen in Abhängigkeit von der Phasenlage festgestellt:
1.Ein Stimulationsbeginn in der frühen Inspirationsperiode bewirkte einen leichten Anstieg der Atemzugvolumina bei einer Verkürzung der Inspirationszeiten. (Kap.3.7.)
2.Ein Stimulationsbeginn in der mittleren Inspirationsperiode bewirkte einen starken Anstieg der Atemzugvolumina bei beginnender Verlängerung der Inspirationszeiten.(Kap.3.7.)
3. Ein Stimulationsbeginn in der späten Inspirationsperiode

bewirkte einen etwas geringeren Anstieg der Atemzugvolumina bei einem starken Anstieg der Inspirationszeiten. (Kap.3.7.)

Die Exspirationsdauer war bei einem Stimulationsbeginn in der Inspirationsperiode dem Ausmaß der Atemzugvolumina proportional. (Kap. 3.9.2.)

Bei einem Stimulationsbeginn in der Exspirationsperiode war fast keine Beeinflussung der Atemzugvolumina und Inspirationszeiten festzustellen. Die Exspirationszeiten wurden zunehmend länger, je später die Stimulation in der Exspiration einsetzte.

Bei einem Vergleich der Beeinflussung der Atmungsparameter läßt sich feststellen, daß das Atemzugvolumen und die Inspirationszeiten unterschiedlichen Einflüssen unterliegen. (Kap.3.9.3.). Vor allem in Einzelexperimenten kann deutlich gemacht werden, daß keine lineare Beziehung zwischen den resultierenden Atemzugvolumina und den Inspirationszeiten besteht.(Kap. 3.9.2. Abb. 23 und Abb. 38)

Die proportionale Beziehung zwischen den Atemzugvolumina und den Exspirationszeiten läßt auf eine Verkopplung beider Größen schließen. Es ist zu vermuten, daß die Exspirationszeit von den vorher inhalierten Atemzugvolumina abhängig ist.Diese Verkopplung erfolgt nicht über die Lungendehnungsrezeptoren und den nervus vagus, da die Experimente mit vagotomierten Katzen der Abb. 50 und 51 die gleichen Abhängigkeiten der Exspirationszeiten von den Phasenlagen, wie die Experimente an nicht vagotomierten Tieren, zeigen.

8.6. Der Einfluß der Oszillationen auf die Ventilation.

Die Wirkung der Oszillationen auf die Ventilation ist nur indirekt zu bestimmen, da bei der Beeinflussung der Ventilation respiratorische Veränderungen der Säuren-Basen-Parameter auftreten, die eigene oszillationsunabhängige Atmungsbeeinflussungen zur Folge haben. Aus diesem Grunde konnte eine Ventilationsgröße nur aus einzelnen Atemzügen berechnet wer-

den.
Die Ventilation ist nach diesen Untersuchungen am größten bei einem Stimulationsbeginn in der frühen Inspirationsperiode (Abb. 66.) Durch die Verkürzung der Inspirationszeiten bei frühinspiratorischem Stimulationsbeginn hat die Inspirationsbeeinflussung daran den größten Anteil.
Bei einem Stimulationsbeginn im mittleren Bereich des Atemzyklus, wenn die Inspirationsverlängerungen ihrerseits die Ventilation vermindern, wird die Ventilation durch die Erhöhung der Atemzugvolumina erhöht. (Kap. 3.9.3.)
Es kommt so zu einer Verlagerung der ventilationsbestimmenden Größe, von der Inspiration bei frühinspiratorischem Stimulationsbeginn, zu den Atemzugvolumina bei spätinspiratorischem Stimulationsbeginn.

Wenn die Atemzugvolumina oszillationsbedingt sehr groß werden, wird die Inspirationsperiode früzeitig abgebrochen. Es ist zu vermuten, daß dieser Abbruch der Inspirationsperiode durch den Hering-Breuer Reflex verursacht wird.(Kap. 3.10.1. und 7.4.2.)

Bei hohen Atemzugvolumina, die nicht mit langen Inspirationszeiten verbunden sind, resultieren besonders hohe Ventilationswerte.
Durchschnittlich konnte die Ventilation durch eine Verschiebung der Phasenlage aus einem exspiratorischen Stimulationsbeginn zu einem inspiratorischen Stimulationsbeginn um 30% - 40 % vergrößert werden. In einigen Fällen war eine Verdopplung der Ventilation durch Oszillationen bewirkt worden. (Experiment der Abb. 23 und 38).
Das Ausmaß der Ventilationserhöhung wurde vor allem durch das Ausmaß der Inspirationsverlängerung bestimmt. Von einigen Autoren ist keine Inspirationsveränderung durch kurzdauernde chemische Afferenzen bei Menschen und Hunden festgestellt worden (Kap.7.4.4. und 7.4.5.). Wenn unter diesen Umständen keine Änderung der Inspirationszeit durch Oszillationen erfolgt, entspricht die % Änderung der Ventilation etwa der %-Änderung der Atemzugvolumina, die 60 - 100 % betragen konnte. (Kap.3.4.2.).

8.7. Der Einfluß der Oszillationen auf die Atemstromstärke.

Die Atemstromstärke kann als Maß der Augenblicksaktivität der efferenten, atmungsrelevanten Nerven angesehen werden.
Die Wirkungen der Oszillationen auf die einzelnen Atemzüge konnten so sehr gut an den Veränderungen der Stromstärke abgelesen werden. (Kap. 3.1.2. und Kap. 3.5.2.).
Die Oszillationen können auf die inspiratorische Atemstromstärke in folgender Weise Einfluß nehmen:

1.Bei frühinspiratorischem Stimulationsbeginn wird der Anstieg der Atemstromstärke beschleunigt und das Maximum wird früher erreicht. (Abb. 7, 8, 11, 17, 18, 34 und 74) Die Beschleunigung des Anstiegs war auch zu erkennen, wenn der Stimulationsbeginn noch in der vorhergehenden Exspiration begann, die Stimulationsdauer aber bis in die Inspirationsphase anhielt.

2. Bei einem Stimulationsbeginn in der Mitte der Inspirationsphase wurde bei einer relativ langen Inspirationsdauer ein zweiter Stromstärkegipfel ausgelöst bzw. verstärkt. (Abb. 5, 7, 34, 74). Der zweite Strömungsgipfel konnte niedriger (Abb. 5, 7 und 34) oder höher sein (Abb. 74)

3. Bei kurzer Periodendauer der Atmung wurde durch die Oszillationen bei mittleren inspiratorischen Phasenlagen eine maximale Stromstärke ausgelöst, die nach 200 ms abgeschaltet wurde. (Schnappatmung Kap. 3.10.) (Abb. 18, 75). Diese maximale Atemstromstärke wurde in sehr vielen Experimenten gefunden und ergab sich bei einem Stimulationsbeginn von etwa 2:3 der normalen, unbeeinflußten inspiratorischen Periodendauer.

4. Bei einer mittleren bis späten inspiratorischen Phasenlagen wurde die Inspirationsperiode verlängert, wenn nicht durch eine Zunahme der Atemzugvolumina eine Abschaltung der Inspiration über den Hering-Breuer Reflex erfolgte. (Kap. 3.10.)

5. Bei exspiratorischen Phasenlagen ergab sich bei hohen Oszillationsamplituden, oder hoher Empfindlichkeit eine Erhöhung

der exspiratorischen Atemstromstärke. (Kap. 3.1.3. Abb. 76, 77 und 78). Diese Erhöhung der exspiratorischen Atemstromstärke ergab sich auch, wenn keine hohen Atemzugvolumina vorausgegangen waren. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, daß durch Oszillationen eine aktive Exspiration ausgelöst werden kann.

8.8. Die Bedeutung der Laufzeit für die Wirkung der Oszillationen auf die Atmung.

8.8.1. Allgemeine Betrachtung.

Die Theorie von Yamamoto (1960) ging davon aus, daß die Hyperpnoe nach dem Beginn von Arbeit auf Oszillationen zurückzuführen war. Von BAND et al (1969) wurde schon die mögliche Bedeutung der Laufzeit der Oszillationen erwähnt.
Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß die Oszillationen mit Amplituden zwischen 0.5 kPa und 1 kPa Änderungen der Ventilation in Abhängigkeit von ihrer Phasenlage auslösen können.
Die Phasenlage der Oszillationen wird von zwei Faktoren bestimmt:

1. von der Laufzeit der Oszillationen zwischen Lunge und den Chemorezeptoren.
2. von der Periodendauer der Atemzüge bzw. der Atemfrequenz.

In der vorliegenden Arbeit wurden Modellrechnungen durchgeführt, um diese beiden Größen miteinander in Beziehung zu bringen und die Bedingungen zu berechnen,unter denen eine Einflußnahme der Oszillationen auf die Atmung erfolgen kann.

Bei der Berechnung von Oszillationen wurde von folgendem Wirkungsmechanismus ausgegangen:
Die Oszillationen werden durch Atemzüge in der Lunge ausgelöst. Bei der Inspiration wird CO_2-freie Luft in den Alveolarraum gemischt und dadurch der alveoläre pCO_2 gesenkt. Bei der Exspiration fließt CO_2-reiches Blut in die Lunge und erhöht den pCO_2 im Alveolarraum. Die Erhöhung des pCO_2 im Alveolarraum hängt unter anderem von folgenden Faktoren ab:

1. Menge des in die Lunge fließenden CO2.
2. Größe des Alveolarraumes.

Bei der relativ geringen Änderung des Alveolarraumes während eines Atemzuges von 15 - 20 % ist die Erhöhung des pCO2 des Alveolarraumes vor allem eine Funktion des anflutenden CO2s. Die Partialdrücke des arteriellen Blutes stehen in einem Fließgleichgewicht mit den Partialdrücken des Alveolarraumes. Der Anstieg des pCO2 natürlicher Oszillationen konnte erwartungsgemäß als fast linear gemessen werden. (Plaas-Link et al 1976,1977)
Die abfallende Flanke der Oszillationen ist durch die Zumischung von Frischluft bestimmt und nicht linear, da die inspiratorische Aufnahme von Luft nicht gleichmäßig erfolgt.
Da die Oszillationen auf die Atmung vertiefend, verkürzend oder verlängernd einwirken, werden die Oszillationen in ihrer Periodendauer ebenfalls kürzer bzw. länger. Da der exspiratorische Teil der Oszillationen für die ansteigende Flanke der Oszillationen verantwortlich ist, ist in den Rechnungen der Einfluß des Atemzugvolumens auf die Oszillationen nicht berücksichtigt worden. Die Periodendauer der Oszillationen wirkt sich dagegen entscheidend auf die Phasenlage der Oszillationen aus.

8.8.2. Berechnungen der Wirkung von Oszillationen auf die Atmung.

In den Rechnungen wurde simuliert, wie die Oszillationen auf die Atemzüge einwirken und die neu ausgelösten, geänderten Oszillationen erneut die Atmung beeinflussen.

Die Laufzeiten wurden vorgegeben und legten fest, wann der Stimulationsbeginn der Oszillationen in den nächsten Atemzügen einsetzt. Aus dem Stimulationsbeginn wurden wiederum die neuen Atemzüge berechnet.

Die Einwirkungen der Oszillationen auf die Atmung wurde nach zwei verschiedenen Methoden berechnet:

1. Rechenverfahren 1:
   Die Wirkung der Oszillationen in Abhängigkeit vom Stimulationsbeginn bezogen auf den Inspirationsbeginn des betroffenen Atemzuges. (Stimulationslatenz)
2. Rechenvefahren 2:
   Die Wirkung der Oszillationen in Abhängigkeit von der relativen Lage des Stimulationsbeginns zum Atemzyklus. (Phasenlage).

Bei beiden Rechenverfahren wurden empirische Daten verwendet.

Das erste Rechenverfahren erlaubte eine Berechnung der Oszillationswirkung mit empirischen Daten einzelner Katzen und die Überprüfung der Ergebnisse an Hand experimenteller Befunde.
Das zweite Rechenverfahren erlaubte die Berechnung der Oszillationswirkung mit den empirischen Daten von vielen Katzen. Es konnte zusätzlich die Oszillationswirkung bei verschiedenen Atemfrequenzen bestimmt werden.

8.8.2.1. Ergebnisse des Rechenverfahrens 1:
Bei rechnerischer Verminderung der Laufzeiten in kleinen Schritten stellten sich periodisch Ventilationsmaxima und Ventilationsminima ein. Die Laufzeitänderung zwischen den Ventilationsmaxima entsprach etwa der Länge der durchshnittlichen Periodendauer der Atemzüge.
Bei schrittweiser Verminderung der Laufzeiten war der Übergang von sehr niedrigen Ventilationswerten (exspiratorischen Phasenlagen) und hohen Ventilationswerten (inspiratorische Phasenlage) sehr kurz und im Bereich von 100 - 200 ms. Der Übergang von hohen zu niedrigen Ventilationswerten benötigte wesentlich größere Laufzeitänderungen von 2 - 3 s.
Es wurden Rechnungen durchgeführt bei denen die Beziehung zwischen dem Zeitpunkt des Stimulationsbeginns und den resultierenden Atmungsgrößen den gleichen Schwankungen unterlagen, wie experimentell bestimmt. Die Ergebnisse dieser Rechnungen zeigen, daß selbst bei Annahme einer Schwankungsbreite, wie sie bei den Messungen vorgelegen hat, die Beziehung zwischen Lauf-

zeit der Oszillationen und resultierenden Atemgrößen konstant ist.

8.8.2.2. Ergebnisse des Rechenverfahrens 2 :

Mit dem Rechenverfahren 2 wurde ebenfalls die Ventilation als Funktion der Laufzeit der Oszillation dargestellt. Darüberhinaus wurde schrittweise die Atemfrequenz variiert. (Kap. 4.3.)

Wie im Rechenverfahren 1, erbrachte die schrittweise Änderung der Laufzeit eine periodische Schwankung der Ventilation mit jeweils einer Wiederholung der Minima und Maxima nach Laufzeitänderungen, die etwa der mittleren Periodendauer der berechneten Atemzüge entsprachen (Abb. 85, und 86).Dies hängt mit folgendem Mechanismus zusammen:

Wird bespielsweise die Oszillation nach einer vorgegebenen Laufzeit in die Inspirationsperiode des Atemzuges fallen, der 5 Atemzüge später einsetzt, so resultiert eine hohe Ventilation. Wird dann die Laufzeit vermindert, trifft die ansteigende Flanke in die Exspirationsperiode des vorhergehenden 4. Atemzuges ein, wodurch eine geringere Ventilation resultiert. Bei weiterer Verkürzung trifft die Stimulation dann schließlich in die Inspirationsperiode des 4. Atemzuges mit der Folge einer erneut hohen Ventilation usw.

In dem Rechenverfahren wurden die Laufzeiten schrittweise verlängert und schrittweise verkürzt. Es stellte sich heraus, daß die resultierende Ventilation sehr unterschiedlich war. Bei schrittweiser Verkürzung der Laufzeiten wiederholten sich wie oben beschrieben, die Ventilationsmaxima und Ventilationsminima periodisch . Bei schrittweiser Erhöhung der Laufzeiten und einer Situation, bei der eine Oszillationswirkung erst einen oder zwei Atemzüge später erfolgte, blieb die Ventilation nahezu unverändert hoch und war laufzeitunabhängig.

Bei einer sehr kurzen Laufzeit war allerdings noch eine periodische Wiederholung der Ventilation festzustellen.

Die Ursache für diese Richtungsabhängigkeit der Oszillationswirkung ist im folgenden beschrieben:

Durch die schrittweise Erhöhung der Laufzeiten, kommt es zu einem schrittweise späteren Eintreffen der Stimulation inner-

halb der Atemzyklen. Bei inspiratorischer Phasenlage führt das zu einer schrittweisen Verlängerung der Inspirationszeiten.Die Periodendauer der Oszillationen und der Atemzüge wird länger. Die Zahl der innerhalb der Laufzeit stattfindenden Atemzüge wird dadurch geringer und die Oszillation wird erneut in die Inspiration des gleichen Atemzuges fallen,wie vor Erhöhung der Laufzeit. Ist die Inspirationsperiode schon maximal durch die Oszillationen verlängert und fällt die Oszillation dann in die Exspiration des betreffenden Atemzuges, so verkürzen sich die Periodendauern der Atemzüge so sehr, daß der Stimulationsbeginn in die Inspirationsperiode des nächsten Atemzuges fällt. Die Ventilation bleibt dann hoch und ist unabhängig von der Laufzeit. (Kap.4.4.3.)
Bei der Katze kann die Verkürzung der Laufzeit der Oszillationen demnach eine Ventilationsteigerung bewirken. Bei erneuter Verlängerung der Laufzeit würde sich zwar eine Änderung der Atemfrequenz, aber keine Änderung der Ventilation ergeben. (Kap. 4.4.5.).

Bei der Berechnung der Atmungsänderungen im Kurzzeitbereich d. h. Atemzug zu Atemzug zeigte sich, daß die Änderung der Atmungsparameter innerhalb von zwei bis drei Atemzügen erfolgt und dann relativ konstant bleibt. (Kap. 4.4.5. Abb. 90)

Die Gültigkeit der Rechnungen wurde mit Rückkopplungsexperimenten überprüft, bei der künstliche Oszillationen durch das Pneumotachogramm der Katzen gesteuert wurden.In diesen Experimenten wurde die Laufzeit mit Hilfe einer elekronischen Verzögerungsschaltung simuliert und verändert. Die pneumotachogrammsignale der spontan atmenden Katze wurden elektrisch verzögert und schalteten je nach Inspiration bzw. Exspiration die abfallende oder ansteigende Flanke der künstlichen Oszillationen ein und aus. Dadurch wurde die Periodendauer der Oszillationen genau so lang, wie die Periodendauer der spontan atmenden Katze. Je nach Einstellung der elektrischen Verzögerung (Simulation der Laufzeit), resultierten im Experiment sehr hohe oder niedrige Ventilationswerte.
(Kap.5.1 - 5.2 Abb. 93 u. 94)

8.9. Die Wirkung natürlicher Oszillationen auf die Atmung.

Es wurden Versuche durchgeführt, um die Wirkung von natürlichen Oszillationen auf die Atmung zu zeigen.
Grundlage dieser Experimente war, die Laufzeit natürlicher Oszillationen von der Lunge zu den Chemorezptoren zu verändern.
Es wurden drei verschiedene Experimente durchgeführt:

a. Senkung des peripheren Widerstandes. (Isoproterenol)
b. Arterio-venöse Shunt Bildung.
c. Senkung der Herzfrequenz durch elektrische Stimulationen des distalen Stumpfes des rechten nervus vagus.

Um den peripheren Widerstand zu senken,wurde Isoproterenol als ß1 und ß2 Stimulator intraarteriell injiziert. Durch die Erhöhung der Herzfrequenz und die Senkung des peripheren Widerstandes verkürzte sich die Laufzeit der Oszillationen zwischen der Lunge und den Meßsystemen für CO_2 in der arteria carotis communis von 5.5 s auf 4.0 s. Damit verbunden war ein Anstieg des Atemzugvolumens bei fast konstanter Atemfrequenz.
Es konnte allerdings nicht bestätigt werden, daß die Atmungseffekte auf die Laufzeitverkürzungen zurückszuführen waren, da Isoproterenol auch bei Abklemmung der arteriae carotides communes Atmungssteigerungen auslöst.(Kap.6.2.1.)

Bei der Stimulation des Stumpfes des rechten nervus vagus ließen sich Senkungen der Herzfrequenz bis zum Herzstillstand erzeugen. Die Änderung der Laufzeit der Oszillationen war bei Halbierung der Herzfrequenz sehr gering. Erst wenn deutliche Senkungen des arteriellen Blutdruckes auftraten, war eine Verkürzung der Laufzeiten zu messen. Durch die Blutdruckeffekte war eine Auswertung der Atmungsbeeinflussungen durch pCO_2 Oszillationen nicht möglich.(Kap.6.2.3.)

In den Experimenten mit Bildung von Arterio-venösen-shunts ergab sich das gleiche Problem.Laufzeitverkürzungen konnten erst festgestellt werden, wenn Blutdrucksenkungen erfolgt waren. Da die Änderungen des Blutdrucks ebenfalls Atmungseffekte auslösen, war eine Bestimmung des Oszillationswirkungen nicht mög-

lich.(Kap.6.2.2.)

Die Wirkung natürlicher Oszillationen konnte dagegen mit künstlicher Beatmung an vagotomierten Katzen nachgewiesen werden. Dabei wurden Änderungen der Nervenaktivität des nervus phrenicus in Abhängigkeit von der Lage der künstlichen Beatmung zum Atemzyklus gezeigt.
Die vagotomierten Katzen wurden künstlich beatmet. Mit Hilfe einer Ableitung der Aktionspotentiale des nervus phrenicus wurde die Wirkung der atmungsbedingten, natürlichen Oszillationen auf die Atmung bestimmt. Die Beatmungsfrequenz wurde etwas geringer eingestellt als die Atemfrequenz, die aus den Ableitungen des Nerven entnommen wurde. Die damit verbundenen kontinuierlichen Änderungen der Phasenlage der natürlichen Oszillationen verursachte kontinuierliche Änderungen der Inspirationszeiten. (kap. 6.3.)
Als Information über die Phasenbeziehung wurde die Dauer zwischen dem Beginn der durch künstliche Beatmung erzeugten Inspiration und der Phrenicusentladung verwendet. In Abhängigkeit von dieser Zeit war die Anzahl der Atemzüge, die jeweils bei gleichen Phasenbeziehungen auftraten, sehr unterschiedlich. Die oszillationsbedingten Änderungen der Inspirationszeit betrugen 2 s (von 2.8 s - 4.8 s). Die maximale Verlängerung der Inspirationszeit war damit so groß, wie die bei der Phasenlage auftretende halbe Periodendauer. Dies unterstützt das Ergebnis, daß die Inspirationsverlängerungen durch Oszillationen durch die Stimulationsdauer begrenzt ist.

8.10. Die Wirkung der Oszillationen auf die zentralen, atmungsrelevanten Strukturen.

In der Einleitung Kap. 1.9 wurde das Atmungsmodell von v.EULER u. TRIPPENBACH (1976) vorgestellt.
Einige Experimente aus der vorliegenden Arbeit widersprechen den in diesem Modell vorgeschlagenen Strukturen.

Die in dieser Arbeit gezeigten Oszillationswirkungen, wie auch die Wirkungen elektrischer Stimulationen des Sinusnerven, zeigen unterschiedliche Beeinflussungen der Inspirationszeit in

Abhängigkeit von der Phasenlage der Oszillationen. Bei früh-inspiratorischer Reizung erfolgt eine Verkürzung der Inspirationszeit und bei spätinspiratorischer Reizung eine Verlängerung der Inspirationszeit. Es kommt demnach zu einer Umwertung der Afferenzen innerhalb der Inspirationsperiode.

Darüberhinaus konnte gezeigt werden, daß die Beeinflussung der Inspirationszeit im Gegensatz zur Beeinflussung der Atemzugvolumina kontinuierlich erfolgt. Dagegen steigt die Empfindlichkeit für Afferenzen mit Wirkung auf das Atemzugvolumen innerhalb des zweiten Teils der Inspirationsperiode stark an und fällt dann sofort wieder ab. (Kap. 3.10.)
Auf Grund dieser Unterschiede und von Korrelationsanalysen (Kap. 3.9.) kann davon ausgegangen werden, daß die Beeinflussung der Atemzugvolumina und der Inspirationszeit über unterschiedliche neuronale Strukturen erfolgt.(Kap. 7.4.5.)
Die Exspirationszeit war im Gegensatz dazu im wesentlichen durch die vorausgegangenen Atemzugvolumina bestimmt.
Es konnte weiterhin durch Oszillationen eine aktive Exspiration ausgelöst werden. (Kap. 3.10.3.)
Bei einer kurzen Inspirationsdauer war es möglich, mit Hilfe von Oszillationen einen Abruch der schon begonnenen Exspiration zu erzielen und erneut eine Inspiration einzuleiten. (Kap. 3.5.3. Abb. 48). Bei längeren Periodendauern ist eine solche Rückschaltung niemals beobachtet worden. Dieser Befund spricht dafür, daß die Umschaltung der Inspiration in die Exspirationbei kurzen Inspirationen weniger stabil ist als bei langen Inspirationszeiten.

8.11. Schlußbetrachtung:

Die Atmung kann von pCO_2-Oszillationen mit Amplituden von 0.5 kPa bis 1.5 kPa beeinflußt werden.
Die Oszillationen wirken jeweils auf einzelne Atemzüge. Die resultierenden Atmungsbeeinflussungen sind von der Lage der Oszillationen zum Atemzyklus abhängig. Wirkt die ansteigende Flanke einer Oszillation innerhalb der Inspirationsperiode auf die glomera carotica, so resultieren hohe Ventilationswerte. Wirkt die ansteigende Flanke dagegen in der Exspiration, so

resultieren niedrige Ventilationswerte. Die Phasenlage der Oszillationen wird durch das Verhältnis der Laufzeit zur Atemfrequenz bestimmt.Unter natürlichen Bedingungen wird die Laufzeit durch Änderungen des Herzminutenvolumens verändert. Die Atemfrequenz ist ebenfalls häufig Schwankungen unterworfen. Es ist unklar durch welche Mechanismen diese beiden Variablen so miteinander kombiniert sind, daß die Oszillationen sich nicht störend auf die Erhaltung der Homoiostase auswirken.
Es gibt Gründe davon auszugehen, daß die Oszillationen sogar zur Erhaltung der Homoiostase beitragen. Diese Überlegung geht davon aus, daß der Stimulationsbeginn der Oszillationen unter Ruhebedingungen in die Exspirationsperioden der Atemzüge fällt. Die Änderung der Atemfrequenz bzw. der Laufzeit würde diese Bedingung durchbrechen.

Eine Erhöhung des Herzminutenvolumens hat eine Laufzeitverkürzung der Oszillationen zur Folge. Damit ist dann auch eine Ventilationssteigerung verbunden. Die psycho-vegetativ ausgelöste Hyperventilation (Hyperventilationssyndrom) kann deshalb möglicherweise auf Oszillationswirkungen beruhen. Die erfolgreiche Behandlungsmöglichkeit mit β-Blockern unterstützt diese Vermutung.
Die Tatsache, daß die Homoiostase normalerweise durch Oszillationen nicht gestört wird, läßt vermuten, daß es Mechanismen gibt, die die Phasenlage der Oszillationen kontrollieren. Um diese Mechanismen zu erkennen werden weitere Untersuchungen notwendig sein.

Die vorliegende Arbeit unterstützt die Vermutung von YAMAMOTO (1960), daß bei der Anpassung der Atmung an Arbeit die arteriellen Oszillationen des pCO_2 eine endscheidende Rolle spielen. Es konnte gezeigt werden, daß innerhalb von wenigen Sekunden durch Laufzeitverkürzungen Änderungen der Ventilation erzeugt werden können.
Da die Laufzeitänderungen Folgen der Herz-Kreislaufregulation sind,liegt hier eine Verkopplung des Kreislaufs mit der Atmung vor. Die Steuerung des Kreislaufs spricht schneller als die Atmungsregulation auf körperliche Belastungen an (Kap. 1.7.)

Durch die Laufzeitverkürzungen wird eine schnelle Mitstimulation der Atmung gewährleistet. Die dadurch bedingte Ventilationssteigerung setzt ein, bevor eine Regelabweichung der Regelgrößen (pH, pCO2 bzw. pO2) erfolgt ist. In der Technik wird eine solche Mitkopplung als Störgrößenaufschaltung bezeichnet.

9. Statistik./

Bei der Auswertung der Meßwerte und ihrer statistischen Prüfung wurden folgende Gleichungen verwendet:

Mittelwert: $$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i$$

mittlere Abweichung: $$s = \pm\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}$$

mittlerer Fehler des Mittelwertes: $$s_m = \pm\frac{s}{\sqrt{n}}$$

Bei der linearen Regression und Korrelationsanalyse wurden folgende Gleichungen verwendet:
Die vermutete Geradengleichung sei y bx a
b ergibt sich aus:

$$b = \frac{n \sum_{i=1}^{n} x_i y_i - \sum_{i=1}^{n} x_i \sum_{i=1}^{n} y_i}{n \sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)^2}$$

a ergibt sich aus :

$$a = \frac{\sum_{i=1}^{n} y_i \sum_{i=1}^{n} x^2 - \sum_{i=1}^{n} x_i \sum_{i=1}^{n} x_i y_i}{n \sum_{i=1}^{n} x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{n} x_i\right)^2}$$

Zur Berechnung dieses Ausdruckes mit Hilfe eines Rechenprogrammes wurden zuerst die Varianzen und Kovarianz berechnet.

Die Varianz von x: $$s_x^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2$$

Die Varianz von y: $$s_y^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (y_i - \bar{y})^2$$

Die Kovarianz : $$s_{xy} = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})$$

Die Steigung der gesuchten Geraden :

$$b = \frac{s_{xy}}{s_x^2}$$

Der Schnittpunkt a mit der Y-Achse :

$$a = \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^{n} y_i - b \cdot \sum_{i=1}^{n} x_i \right)$$

Als Gütemaß der Abhängigkeit x von y wurde der Korrelationskoeffizient r und das Bestimmtheitsmaß b verwendet.
Der Korrelationskoeffizient errechnete sich aus der Kovarianz und den Stanardabweichungen nach der Formel:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x s_y}$$

Das Bestimmtheitsmaß errechnete sich aus:

$$b_{xy} = \frac{s_{xy}^2}{s_x^2 \, s_y^2}$$

Liste der Abkürzungen und Symbole

Symbole	Definition	Einheit
V_T	Atemzugvolumen	ml
T_I	Inspirationsdauer	s
T_E	Exspirationsdauer	s
T_T	Periodendauer	s
f	Atemfrequenz	min^{-1}
V	Minutenvolumen	$ml\ min^{-1}$
P_a	arterieller Blutdruck	kPa
P_{CO_2}	CO_2 Partialdruck	kPa
$P_{E_{CO_2}}$	endexspiratorischer CO_2 Partialdruck	kPa
$P_{a_{CO_2}}$	arterieller CO_2 Partialdruck	kPa

AGGARWAHL, D., H.T. MILHORN, L.Y. LEE : Role of the carotid chemoreceptors in the hyperpnea of exercise in the cat.
Resp, Physiol. 26 , S. 145-155, (1976)

ACKER,H., LÜBBERS,D.W. : The meaning of tissue PO2 of the carotid body for the chemoreceptive process.
In: The peripheral arterial chemoreceptors.
Ed. M.J.Purves. Cambridge University Press London
S. 325-343 (1975)

AHMAD,H.R., J. BERNDT and H.H. LOESCHCKE : Bicarbonate exchange between blood, brain extracellular fluid and brain cells at maintained pCO2.
In: Acid base homeostasis of the brain extracellular fluid...
ed. by H.H. LOESCHCKE, Thieme, Stuttgart, S. 19-28, (1976)

AHMAD,H.R.,H.H.LOESCHCKE, AND H.H.WOIDTKE : Transients of pH and PCO2 in the brain extracellular fluid during acute acid-base in the blood.
Pflügers Arch. 362, R17 (1976)

AHMAD,H.R., H.H.WOIDTKE, and H.H.LOESCHCKE : Transients of ventilation and pH in the brain extracellular fluid following a step change of endtidal PCO2.
Pflügers Arch. 368, R 18 (1977)

ASMUSSEN, E. : CO2-Breathing and output of the heart.
Acta Phys. Scand. Vol. 6 , 12-432126,
S. 176-186, (1943)

ASMUSSEN,E.and NIELSEN, M.: Studies on the initial changes in respiration at the transition from rest to work and from work to rest.
Acta Physiol. scand. 16, S. 17o-285 (1948)

ASMUSSEN, E.: Ventilation at transition from rest to exercise.
Acta Physiol. scand. Vol. 89, S. 68-78, (1973)

ASTRAND, P.O. and CHRISTENSEN,E.H., : Hyperpnoea of exercise In : The regulation of human respiration.
Oxford, Blackwell, S. 515-524,(1963)

ASTRAND, P.O. and RODAHL, K. In: Textbook of Work Physiology. New York, McGraw-Hill. S. 241 (1970)

ATKINS, J.M. and L.D. HORWITZ : Cardiac autonomic blockade in exercising dogs.
J. Appl. Physiol., 42 (6) S. 878-883, (1977)

BAINTON, C.R.,: Effect of speed vs.grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise.
J. Appl. Physiol., 33, S. 778-787, (1972)

BAND, D.M., I.R. CAMERON and S.J.G. SEMPLE : Changes in arterial pH with respiration and the effect of CO2 administration on these changes.
J. Physiol. 184, S. 58-59, (1966)

BAND, D.M., I.R. CAMERON and S.J.G. SEMPLE : Oscillations in arterial pH with breathing in the cat.
J. Appl. Physiol. 26 : S. 261-267, (1969)

BAND, D.M., I.R. CAMERON and S.J.G. SEMPLE : Effect of different methods of CO2 administration on oscillations of arterial pH in the cat.
J. Appl. Physiol. 06, S. 268-273, (1969)

BAND, D.M., I.R. CAMERON and S.J.G. SEMPLE : The effect on respiration of abrupt change in carotid artery pH and pCO2 in the cat.
J. Physiol. 21, S. 479-494, (1970)

BATSEL, H.L.: Localization of bulbar respiratory center by microelectrode sounding.
Exp. Neurol. 9, S. 410, (1964)

BAUMGARTEN, R.v., K. BALTHASAR, H.P.KOEPCHEN : Über ein Substrat atmungsrhythmischer Erregungsbildung im Rautenhirn der Katze.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270, S. 504, (1960)

BEAVER,W.L. and K.WASSERMANN, : Transient in ventilation at start and end of exercise.
J. Appl. Physiol. 25, S. 390-399 (1968)

BEAVER,W.L. and K.WASSERMANN, : Tidal volume and respiratory rate changes at start and end of exercise.
J. Appl. Physiol. 29, S. 872-876,(1970)

BELLEVILLE, J.W., G. FLEISCHLI and J.G. DEFARES : A new method of studying regulation of respiration - the response to sinusoidally varying CO2 Inhalation
Reprinted from Computers for Biomedical Research Volume 2, Nr. 4, June (1969)

BELMONTE, C., EYZAGUIRRE, C. : Efferent Influences on carotid Body Chemoreceptors.
J. Neurophysiol. 39, S. 31 (1976)

BERNARDS,J.A. and J.F. SISTERMANS : Transient changes in lung ventilation by brief stimulation of the carotid bodies in the dogs.
Acta physiol.pharmac.neederl.15, S. 28-29 (1969)

BERNARDS, J.A., P. DEJOURS AND A. LACAISSE : Ventilatory effects in man of breathing successively CO2-enriched and CO2-free gas mixtures with low normal or high oxygen concentration.
Resp. Physiol. 1, S. 390-397, (1966)

BHATTACHARYYA, N.K., D.J.C. CUNNINGHAM, R.C, GOODE, M.G. HOWSON and B.B. LLOYD : Hypoxia, ventilation, pCO2 and exercise.
Resp. Physiol. 9, S. 329-347, (1970)

BISCOE, T.J., M.J. PURVES : Observations on the rhythmic variation in the cat carotid body chemoreceptor activity which has the same period as respiration.
J. Physiol. 190, S. 389-412, (1967)

BLACK, A.M.S. and R.W. TORRANCE : Chemoreceptor effects in the respiratory cycle.
J. Physiol. 189, S. 59-61, (1967)

BLACK, A.M.S.,and R.W.TORRANCE: The effect of respiratory variations in chemoreceptor discharge upon respiratory activity.
J. Physiol. 191, S. 114-115, (1967)

BLACK, A.M.S.,D.I.McCLOSKEY and R.W.TORRANCE: The responses of peripheral chemoreceptors to sudden changes in hypercapnic and hypoxic stimuli.
Resp. Physiol. 185, S. 67-68 (1966)

BLACK, A.M.S.,D.I.McCLOSKEY and R.W.TORRANCE: The responses of carotid body chemoreceptors in the cat to sudden changes of hypercapnic and hypoxic stimuli.
Resp. Physiol. 13, S. 36-49, (1971)

BLACK, A.M.S. AND R.W. TORRANCE : Respiratory oscillations in chemoreceptor discharge in the control of breathing.
Resp. physiol. 13, 221-237, (1971)

BLACK, A.M.S., N.W. GOODMAN, B.S. NAIL, P.S. RAO and R.W. TORRANCE : The significance of the timing of chemoreceptor impulses for their effect upon respiration.
Acta Neurobiol. Exp. 33, 139-147, (1973)

BOUVERT,P. :Vagal afferent fibers from the lung and regulation of breathing in awake dogs.
Resp. Physiol. 13, S. 325-335 (1973)

BROMAN, S. and O. WIGERTZ : Transient dynamics of ventilation and heart rate with step changes in work load from different load levels.
Acta Physiol. scand. 81, S. 54-74, (1971)

CERRETELLI,P.SIKAND,R. and FARHI,L.E.: Readjustments in cardiac output and gas exchange during onset of exercise and recovery.
J. Appl. Physiol. 21, S. 1345-135o, (1966)

CHERNIACK N.S.,C.VON EULER,I.HOMMA and F.F.KAO :
Effects of Increased Respiratory Controller Gain During Hypoxia and Hypercapnia on Periodic Breathing in cats.
The Regulation of Respiration During Sleep and Anesthesia, Ed. by R.S. Fitzgerald, H. Gautier and S. Lahiri. Vol. 99, S. 423 - 433, (1978)

CLARK, F.J. and C. von EULER : On the regulation of depth and rate of breathing.
J. Physiol. 222, S. 267-295, (1972)

COHEN,M.I., S.C.WANG : Respiratory neuronal activity in pons of cat.
J. Neurophysiol. 22, S. 33, (1959)

COHEN, M.I. : How respiratory rhythm originates : evidence from discharge patterns of brain-stem respiratory neurones.
Symposium : Breathing, London (1969)

COHEN, M.I.,PIERCEY, M.F.,GOODMAN, P.M. et al.: Synaptic connections between medullary inspiratory neurons and phrenic motoneurons as revealed by cross-correlation.
Brain Res. 81, S. 319-324, (1974)

COHEN,M.I.,and J.L.Feldmann : Models of respiratory phase-switching .
Federation Proceedings Vol. 36 No.10. Sept. (1977)

COLIN,E.S.L.F. KOZAR, E.MURPHY, and E.A.PHILLIPSON: Primary role of respiratory afferents in sustaining breathing rhythm.
Amer. Physiol. Society (1978)

COMROE,J.H.and C.F. SCHMIDT: Reflexes from the limbs as a factor in the hyperpnoea of muscular exercise.
Amer.J.Physiol. 138, S. 536-547, (1943)

CRAIG, F.N.,E.G.CUMMINGS and W.V.BLEVINS: Regulation of breathing at beginning of exercise.
J. Appl. Physiol. 18, S. 1183-1187 (1963)

CROSS, B.A., B.GRANT, A.GUZ, P.W.JONES, S.J.G. SEMPLE: Effect on phrenic motor input of changes in the temporal relationship between respiratory and blood gas cycles: implication for the control of breathing.
Symposium: The regulation of Breathing, Oxford (1978)

CUNNINGHAM, D.J.C., D.H. ELLIOTT, B.B. LLOUD, J.P. MILLER and J.M. YOUNG : A comparison of the effects of oscillating and steady alveolar partial pressure of oxygen and carbon dioxide on the pulmonary ventilation.
J. Physiol. 179, S. 498-508, (1965)

CUNNINGHAM, D.J.C., K.R. LYEN, G.A.D. McPHERSON, R.H.K. f Marsh and S.B. PEARSON : The effects of hypoxia in the reflex respiratory response to induced oscillations of alveolar pCO2 in man.
J. Physiol. 231, S. 104-105, (1973)

CUNNINGHAM, D.J.C. : A model illustrating the importance of timing in the regulation of breathing.
Nature 253, S. 440-442, (1975)

D`ANGELO AND G.TORELLI : Neural stimuli increasing respiration during different types of exersice.
J. Appl. Physiol. 3o, S. 116-121, (1971)

DECASTRO,F. : Sur la structure et l`innervation de la glande intercarotidienne (glomus caroticum ) de l`homme et des mammiferes. Trab.Lab.Invest. Biol. Univ.Madr.24 (1926-27) 365 und 25 (1928) 331

DEJOURS, P. : La regulation de la ventilation au cours de l` exercise musculaire chez l`homme
Physiol.(Paris) 51, 163-261, (1959)

DEJOURS,P. : The regulation of breathing during muscular exercise in man. A neuro-humeral theory.
The regulation of human respiration.
Oxford, Blackwell, S. 535-547, (1963)

DEJOURS,P. : Control of respiration in muscular exercise.
In: Handbook of Physiology. Section 3 Respiration Vol. I., S. 631-648,(1964)

DEJOURS, P. : Neurogenic factors in the control of ventilation during exercise.
In: Physiology of muscular exercise. Amer. heart association monograph number 15, S. 146-153, (1967)

DOUGLAS, C.G.,J.S. HALDANE : The causes of periodic or Cheyne-Stokes breathing.
J.Physiol. (London) 38, S. 401,(1909)

DROOGLEVER FORTUYN,J.,GROENEVELD,W.,KLAVERKROL,E.LEENSTRA BORSJE, H.TEELKEN,A.W.: Studies over het hyperventilatiesyndrom.
III.Pathophysiologie.Ned.T.Geneesk. 12o(2o), S. 878-881, (1976)

DUBOIS, A.B., A.G. BRITT and W.O. FENN : Alveolar CO2 during the respiratory cycle.
J. Appl. Physiol. 4, S. 535-548, (1952)

DUTTON, R.E., V. CHERNICK, H. MOSES, B. BROMBERGER-BARNEA, S. PERMUTT and R.L. RILEY : Ventilatory response to intermittent inspired carbon dioxide.
J. Appl. Physiol. 19, S. 931-936, (1963)

DUTTON, R.E., W.A. HODSØN, D.G. DAVIES and V. CHERNICK : Ventilatory adaptation to a step change in pCO2 at the carotid bodies.
J. Appl. Physiol. 23, S. 195-202, (1967)

DUTTON, R.E., W.A. HODSØN, D.G. DAVIES and A. FENNER : Effect of the rate of rise of carotid body pCO2 on the time course of ventilation.
Resp. Physiol. 3, S. 367-379, (1967)

DUTTON, R.E., R.S. FITZGERALD and N. GROSS : Ventilatory response to square-wave forcing of carbon dioxide at the carotid bodies.
Resp. Physiol. 4, S. 101-108, (1968)

ELDRIDGE, F.L. : The importance of timing on the respiratory effects of intermittent carotid sinus nerve stimulation.
J. Physiol. 222, S. 297-318, (1972)

ELDRIDGE, F.L. : The importance of timing on the respiratory effects of intermittent carotid body chemoreceptor stimulation.
J. Physiol. 222, S. 319-333, (1972)

ELDRIDGE, F.L. : Expiratory effects of brief carotid sinus nerve and carotid body stimulations.
Resp. Physiol. 26, S. 395-410, (1976)

ELDRIDGE, F.L. : The Different Respiratory Effects of inspiratory and expiratory Stimulation of the Carotid Sinus Nerve and Carotid Body.
Advances in experimental Medicine and Biology
Vol. 99, S. 325-333 (1978)

EULER, C.Von, J.N.HAYWARD, I;MARTILA and R.J.WYMAN: Respiratory neurons of the ventrolateral nucleus of the solitary tract of cat: vagal input, spinal connections and morphological identification.
Brain Res. 61, S. 1-22 (1973)

EULER, C.von, and T. TRIPPENBACH: Excitabiliy changes of the inspiratory off - switch mechanism tested by electrical stimulation of the nucleus parabrachialis in the cat
Acta physiol. scand. 97, S. 175-188 (1976)

FAGRAEUS,L.and LINNARSSON,D. : Autonomic origin of heart rate fluctuations at the onset of exercise
Report Lab. Aviat. Naval Med., Karol inst.,Stockholm, 8 pp April (1974)

FELDMANN, J.L.,H. GAUTIER : Interaction of Pulmonary Afferents and Pneumotaxie center in Control of Respiratory Pattern in cats.
J. Neurophysiol. 39, S. 31, (1976)

FENN, W.O. and A.B. CRAIG : Effect of O2 on respiration using a new method of administering CO2.
J. Appl. Physiol. 18, S. 1023-1024, (1963)

FENNER, A., E.H. JANSSON and M.E. AVERY : Enhancement of the ventilatory response to carbon dioxide by tube breathing.
Resp. Physiol. 4, S. 91-100, (1968)

FENNER, A. and J. BERNDT : Effect of an oscillating versus a none oscillating paCO2 signal on the response of the peripheral chemoreceptors.
Pflügers Arch., 312, S. 60, (1969)

FENNER, A. and J. BERNDT : Ventilatory response to oscillating and non-oscillating pCO2 in the anesthetized cat.
Pflügers Arch. 318, S. 108-116, (1970)

FISCHER, M.D., P. ROBBINS, B. COULTER and D. WEIR : A study of the relationships between the respiratory cycle and lung to carotid body circulation times.
Symposium: The regulation of breathing, Oxford Sept. (1978)

FITZGERALD, R.S., N. GROSS and R.E. DUTTON : Ventilatory responses to transient acidic and hypercapnic vertebral artery infusions.
Resp. Physiol. 4, S. 387-395, (1968)

FITZGERALD, R.S., L.M. LEITNER and M.J. LIAUBET : Carotid chemoreceptor response to intermittent or sustained stimulation in the cat.
Resp. Physiol. 6, S. 395-402, (1969)

FITZGERALD,R.S.,and D.C.PARKS : Effect of hypoxia on carotid chemoreceptor response to carbon dioxide in cats.

Respir.Physiol.12, S. 218-229 (1971)

FLANDROIS,R.,LACOUR, J.R., and H. OSMAN,: Control of breathing in the exercising dog.
Resp. Physiol. 13, S. 361-371, (1971)

FOLGERING, H., F.D.J. SMOLDERS and F. KREUZER : Respiratory oscillations of the arterial pO2 and their effects on the ventilatory controlling system in the cat.
Pflügers Arch. 375, S. 1-7, (1978)

FOLGERING, H., F.D.J.SMOLDERS : Actions and interactions of CO2 and O2 on the controlling system of the lung ventilation.
Dissertation, Nijmegen,(1977)

FREYSCHUSS,U.,: Cardiovascular adjustment to somatomotor activation. The elicitation of increments in heart rate, aortic pressure and venomotor tone with the initiation of muscle contraction.
Acta physiol. scand. Suppl. 342,63pp (197o)

FUJIHARA,Y.,J.HILDEBRANDT and J.R. HILDEBRANDT : Cardio-respiratory transient in exercising man.
II. Linear Models.
J. Appl. Physiol. 35, S. 68-76,(1973b)

GANDEVIA, S.C., D.I. McCLOSKEY and E.K. POTTER : Inhibition of baroreceptor and chemoreceptor reflexes on heart rate by afferents from the lungs.
J. Physiol. (London), 276, pp. S. 369-381, (1978)

GARDNER, W.N. and D.J.C. CUNNINGHAM : Quantitative description of the average pattern of breathing in normal man.
University Laboratory of Physiology, Oxford, U.K.
Symposium Warschau, Sept.(1976.)

GAUTIER,H.,J.E.REMMERS and D.BARTLETT : Control of the duration of expiration.
Resp. Physiology 18, S. 2o5-221 (1973)

GEHRICH,J.L.,MOORE, G.P. : Statistical analysis of cyclic variations in carotid body chemoreceptor activitiy.
J. Appl. Physiol.35, S. 642-648, (1973)

GEPPERT,J. and ZUNTZ,N. : Über die Regulation der Atmung
Pflügers Arch. ges. Physiol., 42, S. 189-245 (1888)

GILBERT,R.,J.H. AUCHINCLOSS Jr. and G.H. BAULE : Metabolic and circulatory adjustments to unsteady state exercise.
J. Appl. Physiol. 22, S. 9o5-912, (1967)

GOODE, R.C., E.B. BROWN, M.G. HOWSON and D.J.C. CUNNINGHAM : Respiratory effects of breathing down a tube.
Resp. Physiol. 6, S. 343-359, (1969)

GOODMAN, N.W. and B.S. NAIL : Oscillatory behaviour and randomness of firing of chemoreceptor fibres in the cat.
Brain Research, 59, S. 379-383, (1973)

GOODMAN, N.W., B.S. NAIL and R.W. TORRANCE : Oscillations in the discharge of single carotid chemoreceptor fibres of the cat.
Resp. Physiol. 20, S. 251-269, (1974)

GOODMAN, N.W. : Some observations on the homogenety of response of single chemoreceptor fibres.
Resp. Physiol. 20, S. 27-28, (1974)

GRANT, B.J.B. and S.J.G. SEMPLE : Comparison of the ventilatory response to carbon dioxide administration by intravenous infusion in the cat.
J. Physiol. 258, S. 110-111, (1976)

GRAY, B.A. : Response of the perfused carotid body to changes in pH and pCO2.
Resp. Physiol. 4, S. 229-245, (1968)

GRAY,B.A., : One the speed of the carotid chemoreceptor responce in relation to the kinetics of CO2 hydration.
Resp. Physiol. 11, S. 235-246, (1971)

GRAY, J.S. : The multiple factor theory of respiratory regulation.
AAF School of Aviation medicine.Project Report Nr.386 (1945)

GRIMBY, G., N.J. NILSSON and H.SANNE, : Repeated serial determination of cardic output during 30 min exersice.
J. Appl. Physiol. 21, S. 1750-1756, (1966)

GRODINS, F.S.,GRAY,J.S.,SCHROEDER,K.R.,NORINS,A.L.,JONES, R.W. : Respiratory responses to CO2-inhalation. A theoretical study of a nonlinear biological regulator.
J. Appl. Physiol. 7, S. 283-3o8 (1954)

GRODINS, F.S., J. BUELL and A.J. BART : Mathematical analysis and digital simulation of the respiratory control system.
J. Appl. Physiol. 22, S. 260-276, (1967)

GRODINS, F.S. and G. JAMES : Mathematical models of respiratory regulation.
Ann. N. Y. Acad. Sci., 109: S. 852-868, (1963)

HABER, E., K.W. KOHN, S.H. NGAI, D.A. HOLADAY, S.C.WANG : Localization of spontaneous respiratory neuronal activities in the medulla oblangata of the cat.: A new lacation of the expiratory center. Amer. J. Physiol. 190, S. 350, (1975)

HALDANE, J.S., J.S. PRIESTLEY, : Respiration London (1935)

HANSON, M.A., P.S. RAO and R.W.TORRANCE: Aortic Nerve chemoreceptors are sensitive to change in PaCO2 The Regulation of Respiration During Sleep and Anesthesia, Ed. by R.S. Fitzgerald, H. Gautier and S. Lahiri. Vol. 99, S. 269 - 273,(1978)

HAYES, M.W., B.K. MAINI and R.W. TORRANCE : Reduction of the responses of carotid chemoreceptors by acetazolamide. Published by: Vallabhai Patel Chest Institute, University of Dehli, Dehli-110 007

HEYMANNS, C.,J.J.BOUCKAERT: Sinus caroticus and respiratory reflexes. J.Physiol. (London.) 69 S. 254 (1930)

HILL, E.P., G.G. POWER and L.D. LONGO : Mathematical simulation of pulmonary O2 and CO2 exchange. Amer. J. Physiol. Vol. 224, No. 4, (1973)

HILL, E.,GORDON, G. POWER and R.D. GILBERT : Slow pH changes in Blood Plasma Following CO2 Exchange. The Regulation of Respiration During Sleep and Anästhesia, Ed. by R.S. Fitzgerald, H. Gautier and S. Lahiri, Vol. 99, S. 233-243, (1978)

HNIK,P, : Activation of muscle afferents induced by muscle work.Satellite symposium on Physical Fitness. Prague 26 (1971)

HOLLOMAN, G.H. JR., H.T. MILHORN, JR. and T.G. COLEMAN : Sampled-data regulator for maintaining a constant alveolar CO2.
J. Appl. Physiol. Vol. 25, No. 4, S. 463-468, (1968)

HONDA, Y., and M. UEDA, : Fluctuation of arterial pH associated with the respiratory cycle in dogs.
Jap.J. Physiol. 11, S. 223-228, (1961)

HONDA, Y., M. MIYAMURA and E. NAKANO : Serial observations of arterial and mixed-venous blood gases after step change in ventilation,
Pflügers Arch. 353, S. 23-38, (1975)

HONDA, Y., S. MYOJO, S. HASEGAWA and J.W. SEVERINGHAUS: Decreased exercise hypernia in patients with bilateral carotid chemoreceptor resection.
Symposium on Modelling of a biological control system. Oxford (1978)

HORNBEIN, T.F. : Effect of respiratory oscillation of arterial PO2 and PCO2 on carotid chemoreceptor activitiy and phrenic nerve activity.
Physiologist 8, S. 197, (1965)

HORNBEIN, T.F. : Personal communication (1975)

HOWARD, P., B. BROMBERGER-BARNEA, R.S. FITZGERALD and H.N. BANE :Ventilatory responses to peripheral nerve stimulation at different times in the respiratory cycle.
Resp. Physiol. 7, S. 389-398, (1969)

HUGELIN, A. : Anatomical organization of Bulbopontine respiratory oscillators .
Federation Proceedings Vol.36, No.10 Sept.(1977)

JOELS, N. & E. NEIL : Chemoreceptor impulse activity evoked by perfusion of the glomus at various pCO2 and pH values.
J. Physiol. 154, S.7 (1960)

JOHN, WALTER : Integration of peripheral and central chemoreceptor stimuli by pontine and medullary respiratory centers.
Federation Proceedings Vol. 36, No. 10 Sept.(1977)

KALIA, M. : Central neural mechanisms of respiration
Fed. Proc. Vol.36, No. 10, Sept.(1977)

KALIA, M. : Neuroanatomical organization of the respiratory centers.
Fed. Proc. Vol. 36, No.10, Sept.(1977)

KAO,F.F., : An experimental study of the pathways involved in exersice hyperpnoe employing cross-circulation techniques. In: The regulation of human respiration. Oxford,Blackwell S. 461-5o2 (1963)

KATSAROS,B. :Die Rolle der Chemoreceptoren des Carotisgebiets der narkotisierten Katze für die Antwort der Atmung auf isolierte Änderung der Wasserstoffionen-Konzentration und des CO2-Drucks des Blutes.
Pflügers Arch. 282, S. 157-178 (1965)

KATSAROS,B :Der Effekt der Durchtrennung der Sinusnerven auf die Atmung der narkotisierten Katze bei konstant gehaltenem arteriellem Druck und seine Abhängigkeit vom CO2-Druck.
Pflügers Arch. 282, 179-185 (1965)

KIWULL-SCHOENE,H.and P.KIWULL, :Multifactor Influences on the Functional Relationship Between Ventilation and Arterial Oxygen Pressure.
Chemoreception in the Carotid Body, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg,New York (1977)

KIWULL,P.and H.KIWULL-SCHOENE : The effect of combined hypoxia and hypercapnia on carotid body chemoreceptor activitiy in the rabbit.
Pflügers Arch. 384,Suppl.,R.23, (198o)

KOEPCHEN,H.P., LANGHORST,P., SELLER,H.: The problem of identification of automatic neurons in the lower brain stem.
Brain Res. 87, S. 375-393 (1975)

KOEPCHEN,H.P.: Quantitative approach to neural control of ventilation.
In : Acid base homeostasis of the brain extracellular fluid and the respiratory control system.
Ed.by H.H.Loeschcke,Stuttgart,Georg Thieme, S. 164-185 (1976)

KROGH,A.and J.LINDHARD,: The regulation of respiration and circulation during the inital stages of muscular work. J.Physiol. (London) 47, S. 112-136, (1913)

KROGH,A. and J.LINDHARD,: A comparison between voluntary and electrically induced muscular work in man.
J. Physiol. (London) 51, S. 182-2o1,(1917)

KNILL, R.L.,J.L.CLEMENT and A.W. GELB : Ventilatory response mediated by peripheral Chemoreceptors in Anaesthetized Man.
The Regulation of Respiration During Sleep and Anesthesia, Ed. by R.S. Fitzgerald, H. Gautier and S. Lahiri. Vol. 99, S. 67-77,(1978)

KREUZER,F.:Transmission of alveolar oxygen pressure oscillations. In: Morphology and mechanisms of chemoreceptors. Satellite symposium. Ed. A.S. Paintal, R.W. Torrance,Srinagar, Kashmir (India) (1974). Vallabhbhai Patel Chest Institute, University of Dehli, Dehli, India (1976)

LAHIRI, S.,DeLANEY, R.G. :
Resp. Physiol. 24, 249-266 (1975)

LAHIRI, S.,R.GELFAND, A. MOKASHI and T. NISHINO :
Significance of peripheral Chemoreceptor response and Adaptation in the Regulation of Breathing The Regulation of Respiration During Sleep and Anesthesia, Ed. by R.S. Fitzgerald, H. Gautier and S. Lahiri. Vol.99, S. 343-353,(1978)

LAMB, T.W. : Ventilatory responses to intravenous and inspired carbon dioxide in anesthetized cats.
Resp. Physiol. 2, S. 99-104, (1966-67)

LAMB, T.W. : Ventilatory responses to hind limb exercise in anesthetized cats and dogs.
Resp. Physiol. 6, S. 88-104, (1968-69)

LAMB, T.W. : Ventilatory responses to increased metabolism in peripherally denervated cats.
Fed. Proc. 27, S. 327, (1968)

LAMB, T.W. : Ventilatory responses of anesthetized cats to nonmetabolic alterations in peripheral vascular resistance, oxygen consumption and carbon dioxide production.
Fed. Proc. 28, S. 338, (1969)

LAMB, T.W., N.R. ANTHONISEN and S.M. RENNEY : Controlled frequency breathing during muscular exercise.
J. Appl. Physiol. 20, S. 244-248, (1965)

LAMBERTSEN,C.J.,R. GELFAND and R.A.KEMP : Dynamic response characteristics of several CO2-reactive components of the respiratory control system. In Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation, ed.by C.MCc.Brooks, F.F.Kao and B.B. Lloyd . Oxford, Backwell S. 211-240 (1965)

LANGE, R.L., J.D. HORGAN, J.T. BOTTICELLI, T. TSAGARIS, R.P. CARLISLE and H. KUIDA : Pulmonary to arterial circulation transfer function: importance in respiratory control.
J. Appl. Physiol. 2, S. 28-29, (1966)

LEHMANN, C., : Über den Einfluß von Alkali und Säure auf die Erregung des Atemcentrums.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 42, S. 284, (1888)

LEITNER, L.M.and DEJOURS,P.: The speed of response of chemoreceptors. In Arterial Chemoreceptors S. 79-88, ed. Torrance, R.W. Oxford: Blackwell (1968)

LEUSEN, I.R.: Chemosensitivity of the respiratory center. Influences of changes in the H^+ and total puffer concentrations in the cerebral ventricles on respiration.
Amer. J. Physiol. 176, 45, (1954)

LEWIS,S.M. : Awake baboons ventilatory response to venous and inhaled CO2 loading.
J. Appl. Physiol. 39, S. 417-422 (1975)

LINNARSON, D. : Dynamics of Pulmonary Gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise.
Acta Physiol. scand., Suppl. 415, (1974)

LIPSKI,J.R.M.McALLEN,andA.TRZEBSKI,: Carotid Body Chemoreceptor Afferent Neurons in the Solitary Tract Nucleus Area of the Cat.
Chemoreception in the Carotid Body, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1977)

LINTON, R.A.F. and I.R. CAMERON : Intravenous CO2 loading in the anaesthetized rabbit.
Dep. Med., St. Thomas's Hospital Medical School, London.
Symposium Warschau Sept.(1976)

LINTON, R.A.F., R. MILLER and I.R. CAMERON : Ventilatory response to CO2 inhalation and intravenous infusion of hypercapnic blood.
Resp. Physiol. 26, S. 383-394, (1976)

LOESCHCKE, G.C.,: Spielen für die Ruheatmung des Menschen vom O2- Druck abhängige Erregungen der Chemorecep-toren eine Rolle "
Pflügers Arch. Band 257, S. 349 - 362, (1953)

LOESCHCKE,H.H.,H.P.KOEPCHEN,K.H. GERTZ : Uber den Einfluss von Wasserstoffionen-Konzentration und CO2 Druck im Liquor cerebrospinalis auf die Atmung.
Pflügers Arch. gec. Physiol. 266 (1958) 569

LOESCHCKE, H.H. : Central nervous chemoreceptors.
Int. Rev. of Science 2, Series 1, Physiodogy, Butterworth University, Park Press 167-196, (1974)

LOESCHCKE, H.H. : On specificity of CO2 as a respiratory stimulus.
Bull. Physio-path. resp., 5, S. 13-25, (1969)

LOESCHCKE, H.H. : The apparent specificity of CO2 as a respiratory stimulus.
Bull. Physio-path. Resp., 10, S. 857-876, (1974)

LOESCHCKE, H.H., J. DE LATTRE, M.E.SCHLAEFKE and C& TROUTH : Effects on respiration and circulation of electrically stimulating the ventral surface of the medulla oblongata.
Resp. Physiol. 10, S. 184-197, (1970)

LUTTMANN, A., K. MÜCKENHOFF and A.PLAAS-LINK : Elektrodensystem zur Messung des CO2- Partialdruckes.
Deutsche Patentschrift Nr. P 27 03 479.3-52 (1977)

LUTTMANN, A., A. PLAAS-LINK, K. MÜCKENHOFF : Anordnung zur Analyse des Frequenzganges elektrischer Signale.
Deutsche Patentschrift Nr. P 27 07 575.8 (1977)

LUTTMANN, A., K. MÜCKENHOFF and H.H. LOESCHCKE : Investigations on the relation between acid - base - parameters and the conductivity in blood and plasma.
Pflügers Arch. 365, S. 22, (1976)

LUTTMANN,A.,K.MÜCKENHOFF, A.PLAAS-LINK and H.H. LOESCHCKE Elektrodensystem mit kurzer Einstellzeit zur Messung des CO2-Partialdruckes im Blut.
Biomedizinische Technik, Band 23, Ergänzungsband Mai-Juni (1978)

LUTTMANN, A., K. MÜCKENHOFF and H.H. LOESCHCKE : Fast measurement of the CO2 partial pressure in gases and fluids.
Pflügers Arch. 375, S. 279-288, (1978)

MAJCHERCZYK, S., WILLSHAW,P. : Inhibition of peripheral chemoreceptor activity during superfusion with alkaline CSF of the ventral brainstem surface of the cat.
J. Phyciol. (London) 231, S. 26-27 (1973)

MATELL,G.,: Time-courses of changes in ventilation and arterial gas tensions in man induced by moderate exercise. Acta physiol.scand. 58 Suppl.2o6, S. 53, (1963)

MAREK, W. : Phase locked respiratory responses to brief electrical chemosensory afferent stimulation. Symposium on : Modelling aof biological condrol system - The regulation of breathing. Oxford Sept. S. 204 (1978).

MAREK, W., PRABHAKAR, N.R., and H.H. LOESCHCKE : Effects of electrical stimulation of chemosensory afferents in different phases of the respiratory cycle.
Fed. Proc. 37. S. 903 (1978).

MAREK,W. : Verhalten von Atmung und Kreislauf bei kontinuierlicher und kurzzeitiger(elektrischer Reizung von chemosensiblen Afferenzen.
Bochum, Dissertation (1979) Abt. f. Biologie

McCLOSKEY, D.I.: Carbon dioxide and the carotid body.
In Arteriel Chemoreceptors, S. 279-292, ed.
Torrance, R.W. Oxford: Blackwell,(1968)

McCLOSKEY, D.I.: Mechanisms of Autonomic control of carotid Chemoreceptor Activity.
Physiol. 25, S. 53-61, (1975)

MERILL, E.G. : The lateral respiratory neurones of the Medulla : Their association with nucleus ambiguus, N.retroambigualis, the spinal accessory nucleus and the spinal cord.
Brain Resp. 24, S. 11, (1970)

MIDDENDORF, T. und H.H. LOESCHCKE : Mathematische Simulation des Respirationssystems.
Journal of Mathematical Biology 3, S. 149-177, (1976)

MIDDENDORF, T., H.H. LOESCHCKE und G. EWALD : Mathematische Analyse des Respirationssystems.
Kybernetik 10, S. 203-219, (1972)

MITCHELL,J.H. and D.J. McCloskey : Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle.
Fed. Proc. 31, S. 311, (1972)

MITCHELL,J.H., H.H. LOESCHCKE, W.H. MASSION, J.W. SEVERINGHAUS : Respiratory responses mediated through the superficial chemosensitive areas on the medulla.
J. Appl.Physiol. 18, 523, (1963)

OCHWADT,B., E.BÜCHERL, H.KREUZER, und H.H. LOESCHCKE : Beeinflussung der Atemsteigerung bei Muskelarbeit durch partiellen neuromuskulären Block (Tubocurarin)
Pflügers Arch. 269, 613 - 621 (1959)

O'REGAN,R.G. : Variable Influences of the Sympathetic Nervous System Upon Carotid Body Chemoreceptor Activity.
Chemoreception in the Carotid Body.
Springer Verlag, Berlin,Heidelberg,New York (1977)

ORTHNER, F.H. and E.S. YAMAMOTO : Transient respiratory response to mechanical loads at fixed blood gas levels in rats.
J. Appl. Physiol. 36, S. 280-287, (1974)

PAINTAL, A.S. : The nature and effects of sensory inputs into the respiratory centers.
Fed. Proc. Vol. 36, No. 10 Sept.77

PEARCE, D.H. and H.T. MILHORN, JR. : Dynamic and steady-state respiratory responses to bicycle exercise.
J. Appl. Physiol. Vol. 42, 6, S. 959-967, (1977)

PEARCE, D.H., H.T. MILHORN, JR., G.H. HOLLOMAN, JR. and W.J. REYNOLDS : Computer-based system for analysis of respiratory responses to exercise.
J. Appl. Physiol. Vol. 42, 6, S. 968-975, (1977)

PETERSEN, E.S. and D,J,C, CUNNINGHAM : CO2 and the arterial chemoreceptors in man.
Symposium on CO2 & Breathing, Warsaw, Sept. (1976)

PETERSEN, E.S., B.J. WHIPP, D.B. DRYSDALE and D.J.C. CUNNINGHAM : Carotid arterial blood gas oscillations and the phase of the respiratory cycle during exercise in man: Testing a model.
Reprinted from: The Regulation of Respiration During Sleep and Anaesthesia, (1978)

PETRO, J.K., A.P.HOLLANDER and L.N. BOUMAN, Instantaneous cardiac acceleration in man induced by a voluntary muscle contraction.
J. Appl. Physiol. 29. S. 794-798 , (1970)

PLAAS-LINK,A.,J.MUELLER,K.MUECKENHOFF,A.LUTTMANN,AND H.H.LOESCHCKE : Measurements of arterial CO2-oscillations and their dependence on respiratory frequency,tidal volume,CO2 mean level and blood pressure.
Pflügers Arch. 365, R38 (1976)

PLAAS-LINK,A.J.V. MUELLER, A.LUTTMANN, K.MUECKENHOFF and H.H. LOESCHCKE : The influence of arterial pCO2 und pH oscillations on respiration on cats.
Proc. Int. Un. Phys. S. XIII, 601, (1977)

PLAAS-LINK, A., and A. LUTTMANN : Prediction of tidal volume and respiratory frequency after changing time delay between lung and carotid artery.
In: Symposium on: Modelling of biological control system. The regulation of breathing Oxford, S.203, (1978)

PLAAS-LINK,A., A.LUTTMANN, J.V. MUELLER, K.MUECKENHOFF and H.H.LOESCHCKE : The influence on respiration of natural pCO2 oscillations.
Fed. Proc. 37, S. 535, (1978)

PLAAS-LINK, A., A.LUTTMANN, J.V.MUELLER, K.MUECKENHOFF and H.H. LOESCHCKE : The role of cardic output for the effect of natural pCO2 oscillation on respiration.
Pflügers Arch. 373, R40, (1978)

PLAAS-LINK, A.,A. LUTTMANN and K. MUECKENHOFF : Calculation of respiratory responses to changing circulation time between lung and carotid body, experimentally verified.
Fed. Proc. 38, S. 1230, (1979)

PLAAS-LINK, A., A. LUTTMANN, K.MUECKENHOFF : The influence of the slope of the arterial pCO2 signals on the response of respiration.
Proc. Int. U. Physiol. Sc. XXVIII, (1980)

PONTE,J.and M.J. PURVES : Frequenzy response of carotid body chemoreceptors in the cat to changes of paCO2 and paO2 and pHa.
J. Appl. Physiol. 37 (5), S. 635-647, (1974)

PONTE, J. and M.J. PURVES : Respiratory responses to inhaled and infused carbon dioxide.
Symposium on CO2 ' Breathing, Warsaw, Sept. (1976)

PURVES, M.J. : Fluctuations of arterial oxygen tension which have the same period as respiration.
Resp. Physiol. S.281-296, (1966)

PURVES,M.J.and J.PONTE, : Further Studies on the Fluctuation of Chemoreceptor Discharge in the Cat.
Chemoreception in the Carotid Body.
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1977)

ROCHESTER, D.F.,J. DURAND,J.O.PARKER, H.W.FRITTS JR.,and R.M. HARVEY,: Estimation of right ventricular output in man using radioactive krypton.
J. clin. Invest. 40, S. 643-648, (1961)

SAMPSON,S.R. HAINSWORTH R. : Responses of aortic body chemoreceptors of the cat to physiological stimuli
Amer. J. Physiol.222, S. 953-958,(1972)

SCHLAFKE,M.E., W.-R. SEE, W.H. MASSION und H.H. LOESCHCKE : Die Rolle "spezifischer" und unspezifischer Afferenzen für den Antrieb der Atmung, untersucht durch Reizung und Blockade von Afferenzen an der decerebrierten Katze.
Pflügers Arch. 312, S. 189-205, (1969)

SCHLAFKE,M.E., W.R. SEE, and H.H. LOESCHCKE : Ventilatory response to alterations of H^+ ion concentration in small areas of the ventral medullary surface.
Resp. Physiol. 10, 198 - 212, (1970)

SMITH, G.A. and W.E. STERN : Experiments on carotid artery flow increase as a result of contralateral carotid occlusion.
Acta Neurochirurgica 23, S. 221-228, (1970)

STEGMANN, J., : Zum Mechanismus der Pulsfrequenzeinstellung durch den Stoffwechsel I - IV.
Pflügers Arch. Physiol. 276, S. 481-492, (1963)

STEGMANN, J. : Zum Mechanismus der Pulsfrequenzeinstellung durch den Stoffwechsel. IV. Zur Frage der Lokalisation der stoffwechselempfindlichen Muskelrezeptoren.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, S. 511-524, (1971)

TRIPPENBERG, T. and J. MILIC-EMILI : Vagal contribution to the inspiratory off switch mechanism.
Federation Proceedings Vol. 36, No.10, Sept.(1977)

VALERI, C.R., C.G. ZAROULIS, L. MARCHIONNI and K.J. PATTI : A simple method for measuring oxygen content in blood.
The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, St. Louis, Vol. 79, No. 6, S. 1035-1040, (1972)

WARD, S.A., D.B. DRYSDALE, E.S. PETERSEN and D. CUNINGHAM : Reflex latencies of inspiratory and expiratory responses of alternate-breath oscillations of alveolar pCO2 in man.
Symposium of CO2 & Breathing, Warsaw, Sept. (1976)

WASSERMAN, K., B.J. WHIPP, R. CASABURI, D.J. HUNTSMAN, J. CASTAGNA and R. LUIGLIANI : Regulation of arterial pCO2 during intravenous CO2 loading.
J. Appl. Physiol. 38, S. 651-656, (1975)

WHALEN,W.J.,NAIR,P.: Some factors affecting tissue PO2 in the carotid body.
J. Appl. Physiol. 39, S. 562-566,(1975)

WHALEN,W.J. and NAIR,P.: Factors Affecting O2 Consumption of the Cat Carotid Body
Chemoreception in the Carotid Body
Springer Verlag, Berlin,Heidelberg, New York (1977)

WHIPP, B.J., D.B. DRYSDALE, D.J.C. CUNNINGHAM and E.S. PETERSEN : Interaction of peripheral and intracranial chemoreceptor respiratory drive in man studied by transients.
Symposium of CO2 & Breathing, Warsaw, Sept. (1976)

WIGERTZ, O. : Dynamics of ventilation and heart rate in response to sinusoidal work load in man.
J. Appl. Physiol. 29, (1970)

WILLSHAW,P. : The Peripheral Arterial Chemoreceptors Purves, M.J. ed. New York, Cambridge University Press 253-267, (1975)

WILLSHAW, P. and S. MAJCHERCZYK. : The Effects of changes in arterial pressure on Sinus Nerve Efferent activity The Regulation of Respiration During Sleep and Anesthesia, Ed. by R.S. Fitzgerald, H. Gautier and S. Lahiri. Vol.99, S. 275-280,(1978)

WINTERSTEIN, H. : Die Regulierung der Atmung durch das Blut. Centralbl. Physiol. 24, S. 811, (1910)

WINTERSTEIN, H.,N.GÖKHAN : Ammoniumchloridacidose und Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Arch. int. Pharmacodyn. 93, S. 212, (1953)

YAMAMOTO, W.S. : Mathematical analysis of the time course of alveolar CO2. J. Appl. Physiol. 15, S. 215-219, (1960)

YAMAMOTO, W.S. and W.E. McIVER, JR. : Homoeostasis of carbon dioxide during intravenous infusion of carbon dioxide. J. Appl. Physiol. 5 (5), S. 805-818, (1940)

YAMAMOTO,W.S., and W.E. RAUB : Models of the regulation of external respiration in mammals: Problems and promises. Biomedical Research 1, S. 65-1o4 (1967)

YAMAMOTO,W.S., : Theory of measurement of respiratory response. J. Appl. Physiol. 25, S. 439-446, (1968)

YOUNES,M.K.,J.E.REMMERS and J.BAKER : Characteristics of inspiratory inhibition by phasic volume feedback in cats. American Physiol.Society (1978)

12. R E C H E N P R O G R A M M

R E C H E N V E R F A H R E N 2

```
3 rem ***** programm zum Berechnen von Oszillationswirkungen
4 random
5 dim b(50),c(50),s(50),y(50),i(50),n(50),z(50),t(50),m(50),e(50
),v(50),d(50),r(50),w(50),l(50),p(50),k(50)
10 cls
25 print:print:print:print:
30 print chr¤(23)"***** ruckkopplung******"
40 for i=1 to 500 : next i
41 cls
49 print:print:print:print
50 goto 5000
1000 troff:rem****** umwandlung der % zahlen in reale zahlen****
****
1010 cls:print " es werden % in reale zahlen umgerechnet"
1020 for i=o to 40
1030 c(i)=(zi+(c(i)*((za-zi)/100))) :rem reale zeit
1040 s(i)=(ei+(s(i)*((ea-ei)/100))) :rem reale exspirationszeit
1050 y(i)=(vi+(y(i)*((va-vi)/100))) :rem reales Atemzugvolumen
1060 next i
1500 end
1510 ra=((60/(za+ea)*va))
1520 ri=((60/(zi+ei)*vi))
1530 for i= 0 to 40
1540 r(i)=(ri+(r(i)*((ra-ri)/100))) : rem reale Ventilation
1550 next i
1555 if f¤="ja" then s1=za/40:m2=25
1600 rem********berechnung der ersten 6 atemz@uge******
1610 for i=1 to 6
1620 z(i)=(za+zi)/2:e(i)=(ea+ei)/2
1630 next i
1640 goto 5300
2000 rem**********berechnung Stimulationslatenz************
2010 d(i)=k1-sx
2030 if d(i)>c(23) then goto 3000 :rem******* test ob die Stimul
ation in die Inspiration f@allt
2050 rem ****************schleife inspiration***********
2060 for p = 1 to 40 :rem ******* p = Phase direkt in schritten
von 5 % *********
2065 cls:print"inspiration"i
2070 f1= (d(i)/c(p))*100
2075 if p*5>f1 goto 2500
2080 next p
2500 rem ********* test wo? die Phase eingestellt wird ******
2505 cls:printi
2510 :rem ***** speicherung des Ausgangszustandes******
2540 for n=0 to 10
2560 f5=((c(p-1)-c(p))/10)*n :rem ***** differenz der Inspiratio
nszeiten p + p*n??
2570 f2=p*5-(0.5*n)-((d(i)/(c(p)+f5))*100) : rem ***** Phasenlag
e die berechnet wurde f r p=p+0.5*n
2575 print p*5-(0.5*n),n,f5,f2
2580 if abs(f2)>abs(f1) goto2800
2585 f1=f2:if p=0 then print"die oszillation trifft den vorigen
Atemzug":end
2586 if n=10 goto 2591
```

```
2590 next n
2591 if p=1 goto 2800
2592 n=0:p=p-1:goto 2540
2800 n=n-1:f5 = ((c(p-1)-c(p))/10)*n
2805 z(i)=c(p)+f5: rem inspirationszeit
2810 p(i)=p*5-(0.5*n)
2820 rem **** berechnung der Exspirationszeit bei bekannter Phas
e******
2830 f9=((s(p-1)-s(p))/10)*n
2840 e(i)=s(p)+f9: rem ******* exspirationszeit*******
2900 goto 4000
3000 rem *************** berechnung der Exspirationszeit *******
*******
3005 cls:print"exspiration"i
3010 for p = 21 to 41
3015 if p>40 then z(i)=c(23):e(i)=s(23):t(i)=r(23):v(i)=y(23):p(
i)=0:k(i)=k1:i=i+1:goto 5320
3020 if p * 5 > (((d(i)-c(p))/s(p))*100)+100 then goto 3050
3030 next p
3040 print " atemzug passt nichtin die Exspiration":end
3050 :f1=p*5-(((d(i)-c(p))/s(p))*100)-100
3100 for n = 0 to 10
3200 f5  = ((c(p-1)-c(p))/10)*n
3210 f4 = ((s(p-1)-s(p))/10)*n
3230 f2 = p*5-(0.5*n)-(((d(i)-c(p)-f4)/(s(p)+f5))*100)-100
3233 print p*5-(0.5*n),n,f5+f4,f2
3235 if abs(f2)>abs(f1) goto 2800
3240 f1 = f2
3250 if n=10 then p=p-1:goto 3100
3300 next n
3500 goto 2800
4000 rem ********* berechnung der Atemzugvolumina**********
4010 f8=((y(p-1)-y(p))/10)*n
4020 v(i)=y(p)+f8
4030 goto 4500
4500 rem ******** berechnung der Ventilation*********
4510 f7=((r(p-1)-r(p))/10)*n
4520 t(i)=r(p)+f7
4522 k(i)=k1:if p*5-(0.5*n)>100 then p(i)=((d(i)-z(i))/e(i))*100
+100:goto 4525
4523 p(i)=(d(i)/z(i))*100
4525 if x¤="ja" then k7=k7+1:if k7<k8+1 then k1=k1+k9/k8
4526 if inkey¤="@"then goto 4550
4530 i=i+1 :goto 5320
4531 if f¤="ja" goto 14000
4535 if i>m2 goto6000
4550 input"soll stufenweise k1 erh@oht werden";x¤
4555 if x¤="ja" then input "wieviel sek";k9
4560 if x¤="ja" then input " ueber wieviel atemz@uge";k8
4565 if x¤="ja" then i=i+1:goto 5320
4600 goto 6000
5000 rem ***************berechnung der atmung***********
5100 input " wollen sie bildschirm oder Drucker";h¤
5105 cls:print:print:print:input"moechten sie automaatisches Vor
gehen ?";f¤
5110 if n2=2 goto 5200
5240 print:print:print:input"geben sie die zirkulationszeit an";
k1
5245 if k1=0 then k1 = 5
```

```
5250 if m2 = 0 then m2 = 49
5260 cls::print:print:print: input "moechten sie tabellen";t¤
5270 cls:print:print:print:input" random vielfaches";po
5280 cls:print:print:print:input "Geben sie die minimale und max
imalen Inspirationszeiten";zi,za
5285 if zi=0 then zi=1.8 : za = 2.4
5290 input "geben sie auch die entsprechenden Exspirationszeiten
";ei,ea
5291 if ei=0 then ei=1.6 : ea = 2.2
5293 input"geben sie auch die entsprechenden Atemzugvolumen ";vi
,va
5295 if vi=0 then vi = 40 : va = 80
5298 goto 9000
5300 cls:print:print:print:print:print chr¤(23)"ich rechne "
5313 ss=0:sx=0
5315 m5=5:m6=1:i=7
5316 if f¤="ja" then m6=1
5318 rem *******einstieg schleife*******
5320 if i>m2 goto 6000
5330 ss=0
5340 for n=1 to 6
5350 ss=ss+z(i-n)+e(i-n):next n
5355 rem ****berechnung des delays , dazu erstmal summenbildung*
***
5360 sx=ss-z(i-6):rem abzug  ,um den betrag der keinen einfluss
hat
5361 ifk1>sx then b(i)=i-6:goto 5500
5362 sx=sx-e(i-6)-z(i-5)
5363 if k1>sx  then b(i)=i-5: goto 5500
5364 sx=sx-e(i-5)-z(i-4)
5365 if k1>sx then b(i)=i-4:goto 5500
5370 sx=sx-e(i-4)-z(i-3):rem atemzuglange bis 3 vorher
5375 if k1>sx thenb(i)=i-3:goto 5500
5380 sx=sx-e(i-3)-z(i-2):rem test Nr i-3
5385 if k1>sx then b(i)=i-2:goto 5500
5390 sx=sx-e(i-2)-z(i-1):rem test i - 2
5395 if k1>sxthen b(i)=i-1: goto 5500
5400 print "die Kreislaufzeit ist zu kurz":end
5500 rem******* sprung nach 2000******
5510 goto 2000
6000 rem ******* graphik der ergebnisse********
6002 if h¤="ja" then goto 11000
6030 goto 13000
7000 rem **********neue serie beerechnen **********
7005 for i= m2 to m2-4 step -1
7010 z(m2-i)=z(i):e(m2-i)=e(i):v(m2-i)=v(i):d(m2-i)=d(i)
7020 next i
7030 cls:input "geben sie neues Delay";k1
7100 goto 5300
8000 rem *******neues delay*****
8010 cls:print:print:print"das alte delay betrug "k1"sec"
8020 print:print:input "das neue delay soll wie gross sein";k2
8030 m5=m2/2 :m6=1
8035 k3=k1
8036 k1=k2
8040 goto 5318
9000 rem  datenspeicherung vom
```

```
9010 rem ablesung von bereichen Steigung y=wert
9020 for i = 0 to 40
9030 read b(i),c(i),s(i),y(i),r(i)
9040 next i
9050 goto 1000
9090 rem ***** datenfeld fuer ti und te und vt *******
9095 data 0,22.82,52.7,29.5,55.95
9100 data 5,25.9,50.3,33.75,54.5
9110 data 10,19.7,64.0,36.25,50.09
9120 data 15,20.00,60.5,35.5,52.3
9130 data 20,21.3,60.6,47.25,80.37
9140 data 25,25.0,58.0,45.6,80.33
9150 data 30,29.8,62.8,55.0,81.51
9160 data 35,27.8,74.1,62.25,72.95
9170 data 40,31.14,64.1,59.0,66.81
9180 data 45,30.6,60.4,53.8,70.30
9190 data 50,39.0,71.6,62.0,74.84
9200 data 55,54.15,85.4,68.35,67.71
9210 data 60,53.8,78.6,59.4,68.82
9220 data 65, 73.19,69.0,71.3,63.45
9230 data 70, 78.34,65.7,85.47,70.82
9240 data 75,73.0,73.5,64.5,54.32
9250 data 80,77.42,69.0,58.2,50.9
9260 data 85,72.58,57.1,53.7,46.76
9270 data 90,67.46,45.8,45.2,43.1
9280 data 95,60.28,42.2,41.86,41.79
9290 data 100,55.24,41.2,44.1,45.61
9300 data 105,56.57,41.0,43.4,49.19
9310 data 110,51.0,31.0,20.0,36.53
9320 data 115,36.25,29.4,13.75,18.75
9330 data 120,42.66,18.1,13.1,16.71
9340 data 125,34.9,25.4,16.1,21.53
9350 data 130,41.43,31.3,18.1,27.38
9360 data 135,40.85,33.7,19.0,31.82
9370 data 140,36.5,42.5,19.75,32.08
9380 data 145,36.36,39.5,20.0,30.69
9390 data 150,32.53,34.0,20.3,33.91
9400 data 155,36.16,39.75,21.5,34.49
9410 data 160,41.65,43.0,21.2,31.24
9420 data 165,43.88,37.8,15.8,30.07
9430 data 170,46.29,27.75,18.6,36.75
9440 data 175,42.41,27.25,20.75,43.4
9450 data 180,35.1,35.7,21.5,38.85
9460 data 185,35.15,39.5,24.0,41.67
9470 data 190,31.61,55.3,31.1,49.01
9480 data 195,29.73,51.5,30.0,55.16
9490 data 200,22.82,52.7,29.5,55.95
9500 rem ********************** ende der datenliste ***********
11000 rem ***************** bildschirmdarstellung***********
11005 y6 = k2:y7=k3
11010 cls:for i=1 to 50:print chr¤(23) "darstellung der ergebnis
se":next i
11020 b¤="atemzugvolumen"
11025 q¤="( ml )"
11030 a¤="nr-"
11040 c¤="delay "
11050 for i=3 to m2:w(i)=v(i):l(i)=i:next i
11060 iy=1:goto 12000
11070 b¤="inspirationszeit"
11075 q¤="( s )"
11080 for i=3 to m2:w(i)=z(i):l(i)=i:next i
11090 iy=2:goto 12000
11100 b¤="expirationszeit"
```

```
11110 for i=3 to m2:w(i)=e(i):l(i)=i:next
11120 iy=3:goto 12000
11130 b¤="ventilation"
11135 q¤="( ml/min )
11140 for i=5 to m2-2:w(i)=(60/(z(i)+e(i))*v(i)):l(i)=i:nexti
11150 iy=4:goto 12000
12000 g=l(1)*1000:g(2)=l(1)*1000:g(3)=w(1)*1000:g(4)=w(1)*1000
12005 t(5)=0:t(6)=0
12010 for f=1 to m2
12020 if l(f)*1000>g then g=l(f)*1000
12030 if w(f)*1000>g(3) then g(3)=w(f)*1000
12040 if l(f)*1000<g(2) then g(2)=l(f)*1000
12050 if w(f)*1000<g(4) then g(4)=w(f)*1000
12060 next f
12070 t(1)=0:t(2)=0
12080 t(1)=len((str¤(int(g/1000))))-2
12090 rem t(1)=anzahl der stellen
12100 t(2)=len((str¤(int(g(3)/1000))))-2
12110 t(5)=int(g/1000*10{-t(1))
12120 t(5)=t(5)+1
12130 t(6)=int(g(3)/1000*10{-t(2))
12140 t(6)=t(6)+1
12150 if t(5)>6 then t(7)=t(5):t(9)=1:goto 12200
12160 if t(5)>3 then t(7)=2*t(5):t(9)=0.5:goto 12200
12170 t(7)=4*t(5):t(9)=0.25:goto 12200
12200 cls
12210 for x=1 to 127
12220 set (x,43):next
12230 for x= 1 to t(7)
12240 set (127-(x*(127/t(7))),44)
12250 next
12260 for u=1 to t(7)-1
12270 print@(1021-((63/t(7))*u)),(t(5)-(u*t(9)));
12280 if u= t(7)-1 goto 12300
12290 next
12300 for y= 1 to 43
12310 set(0,y):next
12320 t¤=a¤
12330 print@ 880,"*10{"t(1);a¤;
12340 if t(6)>6 then t(8)=t(6):t(10)=1:goto 12400
12350 if t(6)>3 then t(8)=2 *t(6):t(10)=0.5:goto 12400
12360 t(8)= *t(6):t(10)=0.25:goto 12400
12400 for u=1 to t(8)
12410 set(1,(43-(u*(int(43/t(8))))))
12420 next
12430 for u=1 to t(8)
12440 s1 =u
12450 ifint(t(6))>9then s1=int(u*1.4)
12460 ifint(t(6)) =8 then s1 =int(u*1.75)
12470 ifint(t(6)) =5 then s1 =int(u*1.4)
12480 ifint(t(6)) =4 then s1 =int(u*1.75)
12490 ifint(t(6))= 2 then s1 =int(u*1.75)
12500 print@(897-(6 *s1*((int(15/t(8))))),(t(10)*u);
12510 next
12520 print@ (10),"10{";t(2);b¤;
12530 print@  (50),c¤;
12535 print@ (85),q¤;
12536 print@ (114),y6;y7;
12540 for f=1 to m2
12550 if f>m2 goto 12600
12560 set((0 +(127*(l(f)/10{t(1))/t(5))),(43-((t(8)*int(43/t(8))
)*((w(f)/10{t(2))/t(6)))))
```

```
12570 next
12580 input m
12600 ifiy=1 goto 11070
12610 ifiy=2 goto 11100
12620 ifiy=3 goto 11130
12630 cls
12640 cls:print:print:print:print"das vorige delay war ";y6
12650 input"wie gross soll das naechste delay sein";k1
12660 m5=5:m6=2:goto 5318
13000 rem********* einfache druckerausgabe*********
13009 if ue=6 goto 14000?
13010 fori=5 to m2
13011 if z(i)=0 then z(i)=1:e(i)=1
13012 if gi=6 goto 13020
13016 lprint "  nr.  nr.    k1     t(i)     t(e)     v(t)     ve
nt.     phase":lprint:lprint:lprint" osc.  (SEC)   (SEC)    (SEC
)    (ML)     (ML/min)     ( % )":lprint:lprint:lprint"5 -"m2" "k(
5)"-"k(m2-1)""zi"-"za""ei"-"ea""vi"-"va""int(ri)"-"int(r?a)
13019 gi=6 :lprint:lprint:
14000 rem ******* kettenrechnung ********
14010 ue=6:m2=15
14020 for i = 1 to m2
14030 t(i)=(60/(z(i)+e(i)))*v(i):next
14100 for i=m2-3tom2:bm=bm+b(i):km=km+k(i):zm=zm+z(i):em=em+e(i)
:vm=vm+v(i):pm=pm+p(i):tm=tm+t(i):next i
14200 km=km/4:zm=zm/4:em=em/4:vm=vm/4:pm=pm/4:tm=tm/4
14204 zm=((zm-c(3))/(c(14)-c(3)))*100:em=((em-s(24))/(s(11)-s(24
)))*100:vm=((vm-y(24))/(y(14)-y(24)))*100:
14210 s1=za/20 : bm=15-b(15):lprint using "###.  ##.   ##.##   #
#.##    ##.##   ###.##   ####.##    ###.##";q1,bm,km,zm,em,vm,tm
,pm
14300 k1=k1+s1:zm=0:em=0:tm=0:vm=0:pm=0:km=0:bm=0
14301 q1=q1+1
14400 for i=1 to 6 :z(i)=z(m2-6+i):e(i)=e(m2-6+i):next
14403 if k1>15 goto 14410
14405 goto 5300
14410 zi=zi*1.3:za=za*1.3:ei=ei*1.3:ea=ea*1.3:va=va*1.3:vi=vi*1.
3:k1=k1*1.3:gi=7:m2=15:i=7:s1=za/40:ue=7:ri=0
14420 if z(i)>4 then print "end":end
14500 q1=1: for i=0 to 40 : c(i)=c(i)*1.3:s(i)=s(i)*1.3:y(i)=y(i
)*1.3:nexti:goto 1600
```

An dieser Stelle möchte ich Herrn Profossor Dr.med. Dr.h.c. H.H. Loeschcke für die Überlassung des Themas und die sehr großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit danken. Darüberhinaus waren die Diskussionen und Hinweise für das Gelingen dieser Arbeit sehr hilfreich.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch meinen langjährigen Kollegen Priv. Dozent Dr. Alwin Luttmann und Dr. Klaus Mückenhoff, die mir bei vielen meßtechnischen Fragen und durch viele anregende Diskussionen geholfen haben.

Danken möchte ich auch Jean Mueller, die zu Beginn dieser Arbeiten an diesem Thema mitgearbeitet hat.

Für ihre sorgfältige Mitarbeit bei der Auswertung der Ergebnisse und Fertigstellung der Zeichnungen möchte ich Frau B. Borgmann und Herrn Werner Druck herzlich danken. Mein Dank gilt ferner Hedda Engel und Clemens Iberer, die als studentische Mitarbeiter an dieser Arbeit beteiligt waren.

Lebenslauf/

Am 31. Juli 1950 wurde ich als viertes Kind des Fabrikanten Horst Link und seiner Ehefrau Helga geb. Neuhaus in Bad Berleburg geboren.

Im Juni 1970 legte ich die Reifeprüfung am mathematisch naturwissenschaftlichen Gymnasium der Hermann-Lietz Schule Bieberstein bei Fulda ab.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin in Bochum. Nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung 1971 und der ärztlichen Vorprüfung 1973 wechselte ich meinen Studienort, um in Essen die klinische Ausbildung fortzuführen. Im Wintersemster 1977/78 legte ich dort mein Staatsexamen ab. Seit Januar 1978 bin ich als wissenschaftlicher Assistent am Lehrstuhl I des Institutes für Physiologie der Ruhr-Universität-Bochum tätig. Zur Vollendung meiner klinischen Ausbildung wurde ich 1979 für sechs Monate beurlaubt. Die Approbation als Arzt erwarb ich im Januar 1980.